

## COMMUNICATIONS

---

### PANCRÉATITE LITHOGÈNE

par

Paul-E. CÔTÉ

*de l'Hôpital des Anciens Combattants*

---

L'on trouve, dans la littérature médicale, relativement peu de travaux sur la pancréatite lithogène. Un relevé de tout ce qui s'est écrit à ce sujet jusqu'à 1940 n'en totalise que deux cent quatre cas dont soixante-cinq furent opérés. Depuis 1940, il n'y en a eu apparemment qu'une dizaine de cas de publiés.

Cette maladie est certainement peu fréquente, puisqu'un pathologiste, Kœhler, n'en a trouvé qu'un cas sur deux mille autopsies et que la pathologiste Feldman n'a observé que deux cas pour le même nombre d'autopsies.

L'on sait, par ailleurs, que plusieurs cas échappent au diagnostic, soit parce qu'ils sont silencieux, ne se révélant par aucun symptôme, ou encore parce que les examens requis pour l'exploration de la vésicule, de l'estomac et de l'intestin contribuent à en masquer les signes caractéristiques qui restent discrets.

D'une façon générale, on divise les calculs du pancréas en deux catégories : les calculs vrais intracaniculaires et les calculs faux qui

sont des calcifications parenchymateuses diffuses. Cette dernière forme est beaucoup moins fréquente, de l'ordre de un à dix.

### ÉTIOLOGIE

D'où viennent ces calcifications et ces calculs et quel est le mécanisme de leur formation ?

Dans les cas de calcifications diffuses, on retrouve presque toujours une histoire de crises pancréatiques aiguës que l'on peut attribuer à des abus alimentaires, alcooliques ou encore à une gastrite aiguë. Cet élément n'existe pas dans la forme vraie, c'est-à-dire canaliculaire ; mais, par contre, on observe presque invariablement une histoire biliaire et vésiculaire.

L'examen histo-chimique d'une de ces concrétions démontre qu'elles sont presque entièrement formées de sels de chaux, de phosphate et, surtout, de carbonate de calcium déposés autour d'un petit noyau composé de leucocytes et de débris cellulaires.

Normalement, ces sels de chaux n'existent pas dans le suc pancréatique, non plus que les débris cellulaires et les leucocytes du noyau de précipitation qui sont l'indice d'un processus infectieux et dégénératif. L'on trouve d'ailleurs toujours, à l'examen de ces pancréas lithogènes, des lésions plus ou moins étendues du parenchyme et, en même temps, des kystes, des dilatations inflammatoires des canaux, des hémorragies, de la nécrose graisseuse ou même des abcès.

La relation entre ces différents phénomènes pathologiques et la lithiase est bien mise en évidence lorsqu'un calcul biliaire vient s'encastrer dans l'ampoule de Water en obturant les canaux pancréatiques. Il se produit alors une stase rétrograde généralement suivie d'infection du canal pancréatique et, par la suite, d'une précipitation de sels calciques.

### SYMPTOMATOLOGIE

Il est facile de concevoir que ces malades présentent nécessairement une altération de leurs fonctions pancréatiques interne et externe.

Les phénomènes de stase par obstruction et d'inflammation produisent assez d'atrophie et de fibrose pour que trente-cinq pour cent des malades fassent de la glycosurie ; les auteurs américains disent même cinquante pour cent des cas. La diarrhée est un symptôme fréquent et l'on voit alors de la stéarrhée, des matières fécales contenant beaucoup de fibres musculaires non digérées, une perte de poids, des nausées et des vomissements.

Mais le symptôme cardinal, autour duquel tous les autres semblent graviter, c'est la *douleur*. Celle-ci constitue le signe le plus constant et le plus important. Elle siège à la région épigastrique, d'un côté ou des deux côtés. Elle s'irradie en arrière ou elle peut simuler une colique violente.

Ces crises douloureuses surviennent, en général, de façon irrégulière, acyclique, sur un fond de dyspepsie banale et sans raison apparente ou, encore, à l'occasion d'abus alimentaires ou éthyliques. Le tableau clinique est parfois embrouillé par l'apparition de phénomènes biliaires qui surviennent comme une complication dans vingt-cinq pour cent des cas de pancréatite lithogène.

#### DIAGNOSTIC

Devant ce tableau, le diagnostic final, bien que fortement pressenti par la clinique, ne pourra cependant être posé sans l'aide de la radiologie qui viendra le confirmer.

Les calculs pancréatiques étant de nature calcaire, ils se présentent sous forme de taches plus ou moins denses dont le volume peut varier d'un grain de mil à celui d'une noix ; leur forme est irrégulière, anfractueuse ou bosselée, parfois coralliforme.

Leur dispersion à travers la glande pancréatique peut être plus ou moins grande et leur nombre varie depuis le calcul solitaire de la tête jusqu'à au delà d'une centaine. Dans ce dernier cas, l'image radiographique est celle d'amas irréguliers dont certains pourront avoir des contours flous, à cause de la transmission à la glande des battements aortiques.

Ils sont situés dans le cadre anatomique du pancréas, au niveau de L-2, L-3, ils débordent la colonne, à droite, et remontent, vers le haut, à gauche. Ceux de la tête sont compris dans le cadre duodénal.

Mais le fait de voir, sur un cliché radiographique de l'abdomen, des opacités plus ou moins nombreuses et irrégulières dans la région pancréatique ne permet pas d'affirmer, sans plus, la présence de calculs pancréatiques, car il existe un certain nombre de causes d'erreurs et il faut procéder à un diagnostic différentiel dont les éléments principaux sont :

1° Des calcifications dans un foyer de dégénérescence graisseuse au voisinage de la tête du pancréas. Un cas rapporté par Ross Golden fut même opéré parce qu'on avait fait un diagnostic, évidemment erroné, de calculs du pancréas.

2° Des calcifications de la rate. Celles-ci peuvent provenir d'un thrombus de la veine splénique ou de petits foyers tuberculeux calcifiés ou d'un infarctus calcifié, qui prend alors une forme « en coin », ou encore d'une infection parasitaire (*Pentastomum*), qui donne des nodules gros comme des pois. En général, cependant, la situation des nodules, en haut et en-dedans de l'ombre splénique, aidera à la différenciation de ces taches.

3° Les calcifications tuberculeuses des surrénales qui surviennent plus fréquemment qu'on ne le croit, puisque trente-cinq pour cent des surrénales tuberculeuses contiennent assez de calcium pour produire une image radiologique.

4° Les ganglions calcifiés sont assez bien connus et assez facilement identifiables par leur forme et leur mobilité.

5° Certaines calcifications d'abcès pottiques partiellement calcifiés peuvent prendre une apparence trompeuse ; la notion d'un mal de Pott permet d'éviter facilement l'erreur.

6° Les calcifications costales. Il s'agit évidemment des dernières côtes. L'erreur peut ici sembler grossière, mais il n'en est rien et certains cas se montrent réellement difficiles à interpréter et le diagnostic véritable n'est possible qu'après une observation très attentive du cliché et l'étude d'une radiographie de profil.

7° Le calcul rénal, surtout à gauche, peut prêter à confusion, mais il sera rapidement mis en évidence et identifié par une pyélographie.



8° Enfin, mais rarement, on verra une calcification dans une tumeur de la tête. Cole en a rapporté un cas.

L'on peut constater que l'erreur demeure facile, même quand une radiographie montre des taches calcifiées indiscutables dans la région pancréatique. D'aucuns penseront qu'en pratique ce diagnostic différentiel ne se pose jamais et que les cas sont mieux tranchés.

A ceux-là je citerai une observation. Une femme de soixante et un ans se présenta à l'hôpital pour une affection pour laquelle on porta le diagnostic de maladie d'Addison, en se basant sur les symptômes classiques. Une radiographie de l'abdomen montra un grand nombre de calcifications de dimensions variées distribuées à la région de l'épigastre, de la rate et le long de la colonne. Un diagnostic de calcifications tuberculeuses disséminées fut porté parce qu'on pensait à une maladie d'Addison et à un mal de Pott lombaire. La malade décéda, peu après ; l'autopsie fut pratiquée et elle permit de rescinder le jugement porté. Il existait une calcification dans chacune des surrénales. D'autres opacités représentaient des ganglions calcifiés. Il y avait évidemment des calcifications pottiques. Enfin, les opacités de la rate étaient des phlébolites et il n'existait *pas de tuberculose* dans cet organe.

#### TRAITEMENT

Le diagnostic étant posé de façon absolue, que peut-on faire pour ces malades ?

D'abord, au point de vue palliatif au moment des crises, l'administration de morphine est indiquée. Il est bon également de se souvenir que l'administration d'éphédrine peut agir heureusement en tarissant partiellement la sécrétion pancréatique.

Un aspect important du traitement est celui du choc sérieux que peut présenter le patient et qu'il faut être prêt à traiter énergiquement.

Au point de vue du traitement curatif, deux méthodes peuvent être employées : l'une est médicale, l'autre chirurgicale. Médicalement, le traitement consiste à provoquer l'évacuation et la résolution des calculs en associant l'administration d'acide chlorhydrique à celle de chlorhy-

drate de pilocarpine et d'enzyme pancréatique. Il est indiscutable que des résultats sont obtenus de cette façon.

Chirurgicalement, il n'y a rien à faire dans le cas où la diffusion des pierres est trop grande, si ce n'est enlever les calculs les plus gros et les plus obstructifs. Le taux de mortalité étant bas, l'intervention se trouve justifiée par le bénéfice qu'en retire le malade. Un cas de lithiasse diffuse qui avait évolué de façon typique fut opéré de façon incomplète. Vingt-six mois après, donc après un assez long temps, on nota une disparition presque complète des douleurs, un arrêt complet des crises douloureuses, une amélioration nette de l'état général et une augmentation du poids et de l'appétit.

#### OBSERVATION

Voici maintenant, pour terminer, le résumé d'une observation assez typique.

R. T., jeune homme de vingt et un ans, se présente à son médecin, en 1945, et se plaint de troubles digestifs. Il est dirigé vers un Service de radiologie pour un transit gastro-intestinal.

Celui-ci ne révèle aucune affection propre de l'estomac ou du tube digestif, mais on note que l'attention du radiologiste a été attirée par une douleur dans la région de la petite courbure ne correspondant à aucune déformation visible. On note aussi une sensibilité vive au niveau du bulbe et du *genu superius* mais pas de niche visible. A l'examen, six heures après, il y a de la stase dans le bulbe duodénal et à la deuxième portion du duodénum et on constate de nouveau que le bulbe est toujours excessivement sensible. Le radiologiste reconnaît une image de périduodénite au niveau du *genu superius* et de la partie supérieure de la deuxième portion duodénale.

En juillet 1946, le patient est admis à l'hôpital sur un diagnostic de périduodénite et de hernie inguinale droite. Il continue à souffrir de l'estomac. Son médecin, à cause d'une appendicectomie antérieure, attribue ces troubles à des réactions adhérentielles. Le patient est confié au chirurgien pour herniotomie et débridement des adhérences. Il est apparemment guéri quand il quitte l'hôpital.

Lors de son admission, il racontait une histoire de troubles digestifs accompagnés de crises douloureuses qui duraient depuis trois ans et se manifestaient par une douleur indéfinissable à la région épigastrique et survenant à toute heure de la journée, sans cycle. L'appétit était alors normal et il n'y avait pas d'amaigrissement. Au moment des crises, la douleur s'irradiait à l'épaule gauche.

En novembre 1947, le patient est de nouveau admis à l'hôpital pour les mêmes troubles et il raconte la même histoire : douleur à la région épigastrique avec irradiation à l'épaule gauche, survenant par paroxysmes et sans horaire précis.

Le malade est dirigé vers le Service de radiologie pour un transit digestif et, après un examen négatif de l'estomac, l'on observe, après six heures et après vingt-quatre heures, ce qui semble être de la stase barytée dans son duodénum. Cette image subsiste lors d'un contrôle radiologique, au bout de six ou sept jours, et se caractérise par une série d'opacités dans le cadre de l'ombre duodénale. Un diagnostic de calculose pancréatique est porté.

L'intervention fut pratiquée et l'on enleva de la tête du pancréas huit gros calculs de consistance plutôt molle. On découvrit en même temps un kyste assez volumineux de la queue du pancréas qui fut également enlevé. Il s'agissait d'un kyste simple dont la paroi ne contenait aucun élément pancréatique.

Le patient se remit rapidement et il put quitter l'hôpital au bout de quelques jours. Il se trouvait très amélioré, en particulier, ses crises douloureuses avaient cessé.

#### CONCLUSION

Quand on s'arrête un instant à revoir, dans l'ensemble, l'observation de ce patient, il n'y a aucun doute que les taches de stase barytée décrites au sein d'une zone de sensibilité vive, lors du premier examen radiologique en 1945, sont bien les mêmes calculs pancréatiques qui ont été mis en évidence, trois ans plus tard, lors d'un nouvel examen, à l'hôpital. Il en découle que, si l'examen clinique avait été poussé plus à fond dès le début, il aurait probablement permis de découvrir la nature exacte des troubles du malade en montrant que les troubles observés ne traduisaient

pas une simple affection digestive ; on aurait, de la sorte, été plus en mesure de mieux orienter le radiologiste dans son travail.

Il ressort aussi de cette observation qu'il serait important, dans les cas douteux, de faire faire un *scout film* de la région abdominale et d'en demander l'interprétation à un radiologiste compétent.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. BASSET, Antoine, *Presse médicale*, 393, (12 mars) 1938.
2. GOLDEN, Ross, *Diagnostic roentgenology*, vol 2, pp. 924-925.
3. LEBON, *Presse médicale*, 196, 1937.
4. PILLMORE, *Clinical radiology*, 1947 ; pp. 328-355.
5. POPPEL, M. H. et LEVY, H., Pancreatic lithiasis, *Radiology*, **37** : 174, 1941.
6. SAGE, Harold H., *Am. Jour. Roent.*, **53** : 28, (janvier) 1945.
7. SENNETT, S. N., *British Med. Journal*, **11** : 1054, 1929.
8. SHANKS, KERLEY, TWINING, *Text-book of X-ray diagnosis*.
9. TICE. *Practice of medicine*, vol 7, pp. 48A-49-49A.

#### DISCUSSION

Le docteur R. Potvin considère l'observation rapportée par le docteur Côté comme un magnifique exemple de causes d'erreur et comme un exposé logique d'un diagnostic différentiel.

Il rappelle le cas d'un homme suivi à Paris, en 1918, par un médecin, un chirurgien et un radiologiste qui conclurent sur un cliché à l'existence d'une calculose vésiculaire pour laquelle il subit une exploration chirurgicale de l'organe qui révéla son intégrité. Le malade consulta ensuite un deuxième trio qui en vint à la conclusion d'un calculose urinaire. Mais le chirurgien ne put mettre en évidence de calculs de cet organe. Enfin Bécélère, consulté à son tour par un autre médecin et un troisième chirurgien, crut à la présence de calculs pancréatiques, à la lumière des faits connus. (*Pb. R.*)

---

## SUR UN CAS D'AMASTIE

par

**René SIMARD**

*Chef du Service d'obstétrique de l'Hôpital de la Miséricorde*

---

Les anomalies mammaires sont nombreuses. Si on laisse de côté les anomalies de volume, de forme et de sécrétion pour n'envisager que les anomalies de nombre, on constate que même celles-ci sont fort diverses. Suivant qu'il y a excès ou défaut soit du mamelon soit de la glande mammaire, on parle de polythélie ou de polymastie, d'athélie ou d'amastie.

La polythélie, d'après notre propre expérience, est tellement fréquente qu'elle est devenue banale. Si l'on recherche soigneusement les mamelons surnuméraires chez les femmes enceintes, où, sous l'effet de la poussée génitale, ils s'hypertrophient, se pigmentent et deviennent facilement visibles, on en trouvera chez environ 5 p. cent de ces femmes. Il en existe parfois deux ou même davantage ; ils sont disposés sur la ligne lactée allant de l'aisselle à l'aîne, mais, le plus souvent, le mamelon surnuméraire est unique et son siège de prédilection semble être le voisinage du sillon sous-mammaire gauche. C'est là une anomalie qui, d'ordinaire, est ignorée de la femme elle-même mais, avec un peu d'habitude, on en fait facilement le diagnostic par l'identité de la teinte de cette petite saillie avec la couleur du mamelon et par l'existence, au centre de cette saillie, d'une petite dépression qui montre la présence

de canaux galactophores. Notons, en passant, que la fréquence des grossesses gémellaires ne nous a pas semblé plus grande chez les polythéliques, contrairement aux affirmations de certains auteurs. On dit aussi que, chez l'homme, la polythélie est encore plus fréquente que chez la femme. Nous n'avons pas une expérience suffisante des examens physiques de l'homme pour nier cet allégué, mais on nous permettra de douter que cette anomalie puisse être facilement mise en évidence.

La polymastie est beaucoup moins fréquente que la polythélie, encore qu'elle ne soit pas très rare. La glande mammaire surnuméraire possède généralement une ébauche de mamelon et complète ainsi la polythélie. Néanmoins, dans certains cas, la polymastie est pure ; mais on prend souvent pour un sein surnuméraire, un simple lobe glandulaire aberrant sans pédicule palpable. L'intérêt clinique de cette anomalie réside dans le gonflement douloureux dont cette glande, souvent axillaire, devient le siège à la période de la montée laiteuse. Un médecin non averti la confondra avec un ganglion infecté et ira peut-être même jusqu'à l'inciser.

Contrairement aux précédentes, les anomalies mammaires par défaut sont tout à fait exceptionnelles.

L'athélie peut se subdiviser en trois variétés, suivant que le mamelon, le mamelon et l'aréole ou l'aréole seule, manquent. Rares sur le sein normal, de telles malformations sont fréquentes sur les mamelles surnuméraires.

Quant à l'amastie, elle est dite totale quand le sein manque en entier ; elle est partielle quand le mamelon persiste. On n'en trouve qu'une trentaine de cas publiés. Il est étonnant de constater comme la littérature médicale, d'ordinaire si proluxe, est pauvre sur ce sujet. Les observations connues sont très anciennes. Puech, dans sa thèse intitulée *Les anomalies de la mamelle*, et publiée à Paris, en 1876, en rapporte dix cas. Hubert, en 1907, consacre à son tour une thèse à cette question. Quelques autres, Viannay, Lutaud, Gilly, Kalischer, ont aussi publié, il y a plusieurs années, leurs observations.

Nous avons eu la bonne fortune de rencontrer un cas semblable, dont nous reproduisons ici la photographie.

Il s'agit d'une jeune femme de vingt-trois ans, enceinte, et qui accoucha normalement d'un enfant bien conformé. Elle présente une absence totale du sein gauche et une malformation du membre supérieur correspondant, comme dans les cas rapportés par Gilly, par Kalischer et par Lutaud. La patiente de ce dernier avait une seule phalange pour

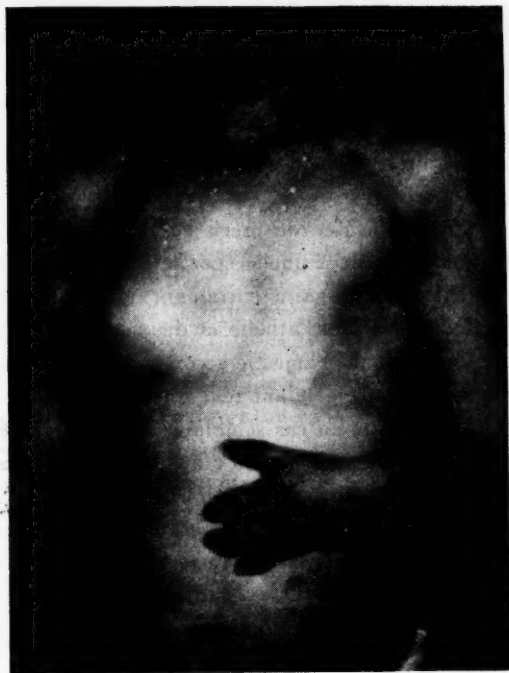


Figure 1.

les quatre derniers doigts, tandis que, chez d'autres, seuls le tissu adipeux, les glandes sudoripares ou les follicules pileux manquaient. La nôtre souffre d'une atrophie générale de la main gauche et une radiographie de la main a montré que les deuxième et troisième phalanges ne sont que rudimentaires. Le troisième doigt a été partiellement amputé au cours d'une intervention subie, apparemment, dans un but esthétique. Par

contre, au thorax il n'existe, la radiographie en fait foi, aucune anomalie osseuse, bien qu'on ait rapporté dans des cas semblables des absences ou des atrophies de la troisième ou de la quatrième côte. Les méplats de l'hémithorax gauche permettent de soupçonner l'absence ou l'aplasie de quelques muscles (pectoraux, digitations du grand dentelé, intercostaux) comme certains l'ont déjà signalé ; mais, de toute évidence, nous n'avons pu le confirmer. La grossesse et l'accouchement normaux semblent éliminer, ici, les grosses malformations génitales qui coïncident souvent avec l'amastie. Il est intéressant de remarquer, chez notre malade, l'existence d'un rudiment de mamelon un peu au-dessus et à gauche de l'ombilic. On ne peut, à proprement parler, l'étiqueter mamelon surnuméraire. Il s'agit vraisemblablement d'un vestige hétérotopique du sein absent.

Bien qu'on ne sache rien de précis sur la cause de l'amastie, on connaît approximativement à quelle époque doit s'être effectué l'arrêt du développement embryonnaire entraînant une telle malformation. On la fixe au sixième mois dans l'athélie, au deuxième mois, dans l'amastie et à la sixième semaine dans l'amastie accompagnée d'une malformation du membre supérieur correspondant telle que celle de notre patiente.

Il faut reconnaître qu'un cas semblable ne prête guère à des conclusions pratiques et qu'il ne vous sera d'aucune utilité de l'avoir connu, la traitement se bornant à recommander le port d'un sein postiche —, ce qui est d'ailleurs un conseil bien superflu ! — Mais nous avons cru qu'en raison de son extrême rareté, cette observation méritait d'être publiée et d'enrichir l'iconographie médicale. Car il serait vraiment dommage qu'on cessât de s'intéresser aux choses inutiles.

---



## **TRAITEMENT DE L'ADÉNOÏDITE RÉCIDIVANTE**

par

**François LETARTE**

*Chef du Service d'oto-rhino-laryngologie  
à la Crèche Saint-Vincent-de-Paul*

---

Plusieurs nourrissons, peut-être la majorité d'entre eux, présentent, au niveau de l'anneau de Waldeyer, un tissu lymphoïde très développé. Cette hypertrophie, en plus d'obstruer les voies respiratoires, favorise les sécrétions, diminue la résistance générale de l'organisme, entretient et propage l'infection. Les troubles infectieux et mécaniques qui en résultent sont bien connus. Quand l'enfant ne cesse de s'enrhumer, quand il dort mal, quand il tousse, la nuit, il faut penser aux végétations, appellation populaire de l'amygdale naso-pharyngée. Ces signes fonctionnels suffisent à justifier l'intervention et il ne faut pas attendre la déformation de la face. Il devient urgent de surveiller l'infection focale et son expansion à la trompe d'Eustache qui est encore plus grave que celle des sinus.

La thérapeutique traditionnelle des gouttes nasales, même lorsque celles-ci sont isotoniques, guérit rarement cette diathèse lymphatique. L'écrasement digital des végétations, qui a été longtemps employé par les ostéopathes, ne réussit pas souvent. Il est sage de conseiller l'adénoïdectomie quand l'organe lymphoïde réagit de façon pathologique et il faut intervenir rapidement si l'oreille est atteinte par l'inflammation.

Quand le chirurgien utilise l'adénotome La Force et la curette de Beckman, il intervient pour libérer les parois et les fossettes de ce tissu lymphoïde qui fait partie de la muqueuse.

Malgré l'emploi de la technique classique, même contrôlée par le toucher, il arrive que les troubles fonctionnels que nous venons de rappeler récidivent. Avant ces dernières années, on disait souvent aux parents que l'opération n'avait pas réussi parce qu'elle avait été mal exécutée. Dans le même ordre d'idée, il est imprudent de promettre que les végétations ne repousseront jamais.

En effet, depuis l'apparition du nasopharyngoscope et les travaux de Crowe, on a prouvé que la régénération partielle de ce tissu lymphoïde est une réaction normale, avant l'époque de la puberté. Le professeur Coates, de Philadelphie, a attiré l'attention sur la possibilité de ces récidives, au niveau des fossettes de Rosenmueler, chez 50 p. cent des sujets opérés et il a fait observer qu'elles ne sont pas imputables au chirurgien mais à une hypertrophie compensatrice des follicules lymphoïdes.

Quand certains enfants présentent à répétition les mêmes symptômes graves, il est audacieux de temporiser jusqu'à l'âge de la puberté en escomptant l'atrophie éventuelle du tissu lymphoïde. Au lieu de recommander une seconde intervention chirurgicale, on peut conseiller l'application de radium suivant la méthode de Crowe et Burnam qui est de plus en plus utilisée en oto-rhino-laryngologie depuis la guerre.

Avant d'étudier les détails de la technique, il est intéressant de rappeler que le tissu lymphoïde est très sensible aux radiations à des doses qui ne détruisent pas la muqueuse. Quant au rôle des rayons gamma et à leur pouvoir de pénétration dans la région qui nous intéresse, on peut en lire une bonne description dans la dernière édition du *Year Book*. En résumé, le radium arrête la mitose des cellules germinatives. Il me semble abusif de signaler que ce traitement est surveillé par le radiologiste.

Dans le Service du docteur Painchaud et à la Crèche Saint-Vincent-de-Paul, nous suivons les directives qui nous sont données par le docteur Payeur.

Avant de recourir à la curiethérapie, il faut s'informer si le patient n'a pas, antérieurement, reçu des traitements par le radium, dans les cas où le malade se fait traiter par plusieurs médecins.

Il faut retarder le traitement lorsque les fosses nasales sont le siège de signes infectieux aigus.

#### L'INSTRUMENTATION

On emploie un applicateur rigide qui mesure 170 millimètres. La partie active, près de l'extrémité distale, est représentée par une capsule en monel qui renferme cinquante milligrammes de radium.

#### LA TECHNIQUE

Le patient est couché confortablement. Les plus jeunes sont immobilisés dans un drap ; un aide tient la tête du malade. On pulvérise de la novocaïne en solution à 1 p. cent dans les fosses nasales. Les sécrétions peuvent être aspirées avec l'appareil de Kreutz. Avec précaution, on retire l'applicateur de son coffre isolé. On le lubrifie et on l'introduit dans le nez en le glissant le long du méat inférieur de façon à placer le radium au contact du tissu lymphoïde dans le rhino-pharynx. La position exacte du radium est mieux vérifiée par le nasopharyngoscope et par une tige calibrée qui sert de témoin. L'applicateur est enfin maintenu par un adhésif. Comme la durée active du traitement varie de huit minutes et demie à douze minutes, pour chacune des narines, la prudence exige un chronométrage exact. L'applicateur est ensuite retiré, nettoyé à la brosse et remis immédiatement dans son étui. En plus de cette précaution, il faut éviter de toucher avec ses mains la chambre de radium ; par conséquent, on doit manipuler l'applicateur par son manche seulement. On conseille aussi au médecin qui utilise fréquemment cette méthode de s'éloigner le plus possible de l'appareil.

Le traitement est très bien toléré par le malade. Il n'éprouve pas de douleur ; parfois, pendant quelques jours, il se plaint d'une sensation de plénitude dans son cavum. Donc, on peut procéder sans difficultés aux autres séances ; en effet, le traitement complet se fait en trois

séances à deux semaines d'intervalle, lorsque la quantité de tissu lymphoïde est jugée importante.

Quelques semaines après, on constate que les sécrétions nasales diminuent progressivement. Les follicules lymphoïdes s'affaissent. Les bandes de tissu hypertrophié ou granuleux que l'on rencontre souvent, après les opérations, dans les parois latérales du pharynx s'atrophient dans les six mois. Il en résulte une amélioration de la respiration nasale et, surtout, une ventilation normale de l'oreille moyenne.

Ces constatations découlent des statistiques de Crowe qui a traité des milliers d'enfants impubères et plus de sept cent cinquante-cinq après adénoïdectomie. Au cours de la dernière guerre, la même méthode a été utilisée avec succès dans les cliniques des aviations américaine et canadienne pour prévenir l'aérotite qui est souvent causée par des végétations péritubaires.

#### CONCLUSIONS

Le tissu lymphoïde peut se régénérer après une adénoïdectomie. La chirurgie reste nécessaire si l'hypertrophie est considérable.

Le radium, aux doses décrites, guérit la diathèse lymphatique et la surdité qui commence souvent dans la première enfance.

C'est une méthode facile à utiliser sous la surveillance de l'expert en radiumthérapie, mais elle est dangereuse quand on n'entoure pas cette intervention de toutes les précautions nécessaires.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. CROWE, S., The ear. Introduction, *Year Book*, pp. 225-411, 1947.
2. CROWE, S., Impaired hearing in school children, *Archives of Otolaryngology*, **37** : 289, 1943.
3. CROWE, S., The nasopharynx, *Archives of Otolaryngology*, **33** : 618-622, 1941.
4. FISHER, Preliminary reports, *Archives of Otolaryngology*, **37** : 434, 1943.

DISCUSSION

1. Le docteur Lacerte désire savoir si la roentgenthérapie donne les mêmes résultats que la radiumthérapie.

2. Le docteur Letarte répond que la roentgenthérapie dépasse la muqueuse et que la focalisation de son rayonnement est plus difficile. C'est pourquoi il faut lui préférer la radiumthérapie. (Pb. R.)

---

## QUATRE OBSERVATIONS DE TUMEURS THORACIQUES

par

Louis ROUSSEAU

*Chef de Service médical à l'Hôpital Laval*

---

Depuis six mois, j'ai eu l'occasion d'examiner quatre sujets atteints d'affections tumorales intrathoraciques. Trois de ces observations présentent un intérêt particulier, soit au point de vue diagnostique, soit au point de vue thérapeutique.

Le cancer endobronchique est en général assez facile à diagnostiquer au moyen des signes cliniques, surtout depuis que l'on utilise les explorations endoscopiques. Les images radiologiques de ce cancer sont différentes de celles qui sont fournies par les autres affections pulmonaires. Cependant, l'erreur est toujours possible quand il y a association morbide, par exemple, avec une tuberculose ou, encore, lorsque les premières manifestations sont celles d'une suppuration pulmonaire. A cause de la gravité du cancer pulmonaire, nous devons avoir recours à tous les procédés d'investigation avant de nier ou d'affirmer l'existence de cette affection.

Les Américains ont entrepris une campagne gigantesque contre le cancer, afin d'en établir l'étiologie et de le traiter efficacement. Pendant plusieurs années, nous aurons encore recours à la chirurgie et aux rayons X pour guérir une petite proportion des sujets qui en sont atteints et pour soulager les autres. L'action thérapeutique est beaucoup plus difficile

lorsqu'il s'agit d'interrompre l'évolution d'un cancer d'un organe vital comme le poumon.

Nous devons essayer de traiter convenablement le cancer des voies respiratoires en songeant que, s'il est condamnable d'être abstentionniste devant la difficulté de la tâche à accomplir, l'audace irréfléchie comporte également de lourdes responsabilités. Les résultats thérapeutiques satisfaisants constituent l'exception dans ce genre d'affection ; aussi devons-nous avoir l'ambition d'établir un diagnostic précoce chez les sujets qui sont susceptibles de bénéficier d'une intervention chirurgicale.

La première observation n'a pas l'intérêt pratique des trois autres et les images radiologiques fournies par ce cancer pulmonaire paraissent tellement classiques qu'aucune erreur de diagnostic n'est possible.

*Première observation :*

J. R., cinquante-six ans, commis boucher.

Antécédents. Son père est mort de la grippe espagnole ; sa mère, de diabète, à quatre-vingts ans.

Il n'a eu aucune maladie importante dans le passé, mais il a toujours souffert d'une bronchite chronique qui peut s'expliquer par des abus tabagiques. Il ne se rappelle pas avoir contracté la syphilis. En septembre 1947, il ressentit, pour la première fois, des douleurs thoraciques. Dans le même temps, il remarqua l'apparition d'une gêne respiratoire qui s'est toujours accentuée, depuis. Simultanément, il se mit à rejeter des expectorations hémoptoïques, à peu près tous les jours. Il avait aussi remarqué, depuis quelques semaines, l'apparition de tuméfactions dures aux régions sus-claviculaires.

Le 10 octobre, lorsque ce malade vint me consulter, il était très dyspnéique et il avait une circulation thoracique collatérale. La jugulaire droite était très dilatée. L'interrogatoire du malade ne m'a pas permis de relever dans son histoire clinique aucun trouble qui pouvait faire suspecter l'existence d'un néoplasme primitif de l'appareil digestif ou de l'appareil génito-urinaire. La radiographie du poumon montrait de nombreuses opacités nodulaires, comme on peut en rencontrer à une période avancée des métastases pulmonaires.

D'après le rapport histo-pathologique de l'examen d'un ganglion prélevé à la région susclaviculaire, il s'agissait d'un cancer endobronchique. En effet, voici le rapport fourni par le Dr E. Morin : « Les fragments examinés sont le siège d'un épithélioma assez atypique constitué par des cellules très polymorphes, tantôt petites, tantôt volumi-

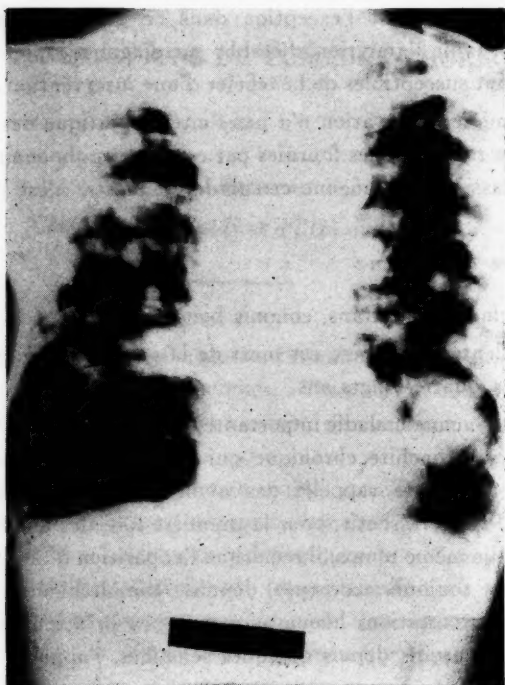


Figure 1. — Observation 1. — Cancer nodulaire.

neuses. L'origine bronchique de ce cancer est très vraisemblable. Le cancer a envahi le tissu osseux du voisinage. »

La radiothérapie, instituée sans conviction, n'a eu aucun effet sur l'évolution de cette néoplasie.

Les troubles circulatoires dus à la compression médiastinale augmentèrent rapidement et ce malade mourut, suffoqué, le 30 octobre 1947.



Malgré la généralisation cancéreuse aux poumons, ce malade a pu faire son travail habituel, jusqu'à six semaines avant sa mort.

*Deuxième observation :*

Madame J. R., cinquante-quatre ans.

Cette femme, mariée depuis vingt ans, n'a jamais été enceinte. A l'âge de vingt ans, elle a fait vraisemblablement une affection pulmonaire aiguë, à la suite de laquelle elle fut mise au repos durant un an. A vingt-trois ans, elle fit une lymphangite suppurée de la jambe droite.

Les premières manifestations pulmonaires remontent à neuf ans. En l'espace de quinze jours, elle eut trois hémorragies et rejeta, chaque fois, environ soixante-quinze centimètres cubes de sang. Depuis des années, elle tousse et crache un peu à l'occasion d'infections grippales.

Son poids a diminué de huit livres, depuis quelques années. Elle a un bon état général mais elle se sent fatiguée. Elle ne tousse pas, et si elle a consulté un médecin, c'est parce que, depuis trois mois, elle ressent des douleurs névralgiques à l'épaule gauche. Il n'y a aucun ganglion susclaviculaire ou axillaire.

Sur la radiographie pulmonaire, on voit, au sommet gauche, une opacité homogène, circulaire, dense, dont les contours sont très nets à la région externe ; la limite interne de cette opacité se confond avec l'image médiastinale supérieure.

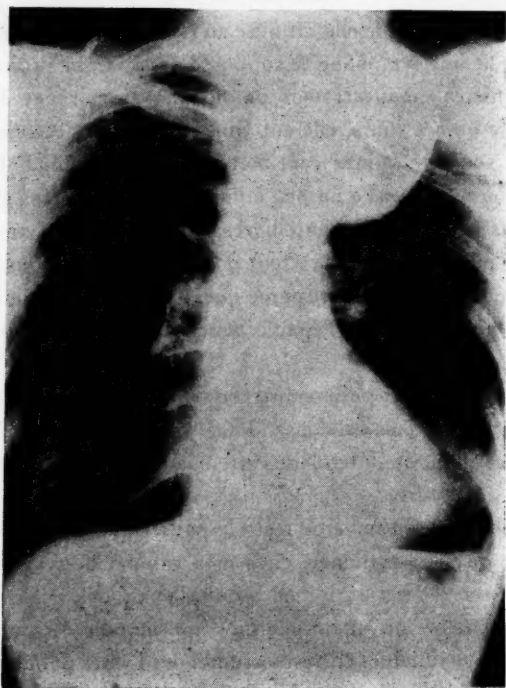
Le diagnostic de sa maladie reste hypothétique. En effet, il s'agit d'une malade que j'ai examinée, dans mon cabinet de travail, mais qui n'a pas été observée dans un milieu hospitalier où des examens complémentaires eussent permis une étude plus approfondie de son cas.

Des images semblables correspondent à des kystes pulmonaires, mais elles peuvent aussi être l'expression d'affections tumorales.

Dans *Diseases of the Chest*, de Rubin, publié en octobre 1947, une image radiologique exactement semblable serait due à l'existence d'une tumeur d'origine nerveuse du médiastin postérieur, ce qui expliquerait la localisation élective à proximité de la colonne. Environ cent un cas, d'après cet auteur, auraient été rapportés. La symptomatologie en serait très variable ; certaines de ces tumeurs sont découvertes accidentellement, tandis que d'autres s'accompagnent de douleurs ou sont mises

en évidence par une infection pulmonaire incidente. La dyspnée, une toux quinteuse, un syndrome de Claude-Bernard Horner accompagnent parfois cette affection.

Ces tumeurs sont bien tolérées pendant des années, mais la malignité de leur évolution s'observerait, tôt ou tard, dans une proportion considérable. Le traitement chirurgical serait le seul efficace.



**Figure 2. — Observation 2. — Épithélioma d'origine neurogène probable.**

Dans le cas présent, considérant l'âge de cette malade, son très bon état général, l'absence de signes évidents d'évolution, il semble logique de différer, pour quelques mois, une intervention qui peut être considérée comme très grave et qui risquerait d'abrégé les jours de cette femme, en favorisant la diffusion des cellules néoplasiques. Cependant, si, après

deux ou trois mois, une nouvelle radiographie montrait une augmentation de la masse coïncidant avec une aggravation des signes cliniques, il faudrait envisager la nécessité d'un acte chirurgical.

*Troisième observation :*

La troisième observation est celle d'un homme de quarante ans, cireur de bottes, admis à l'Hôpital Laval, le 19 novembre 1946, pour une tuberculose pulmonaire reconnue, un an auparavant, à l'Hôpital du Saint-Sacrement où des bacilles de Koch furent trouvés dans les expectorations.

Il s'agit d'un sujet de petite taille, très maigre, pesant quatre-vingt-neuf livres et demie. Il a les pommettes rouges et le nez caractéristique des alcooliques. Son niveau intellectuel le classe entre le débile et l'imbécile. Cet état psychique de notre malade a contribué à prolonger une erreur de diagnostic qui eût été corrigée plus rapidement, s'il avait été en état de fournir des renseignements.

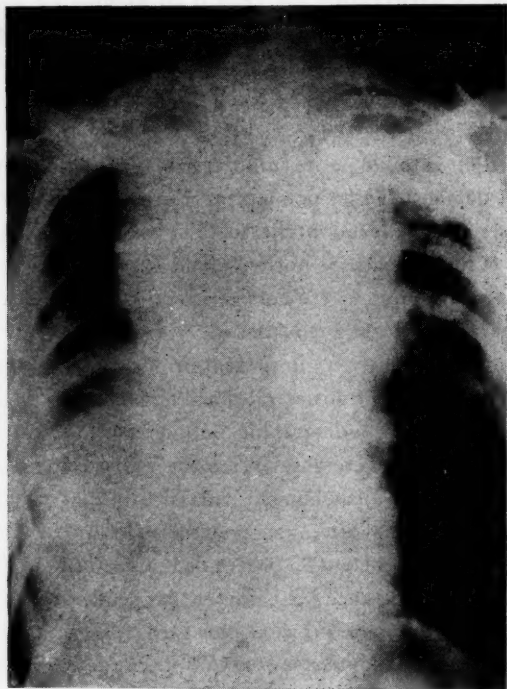
À l'examen d'admission, il présentait les signes physiques d'un épanchement pleural droit et des râles alvéolaires assez nombreux dans les deux poumons. La radiographie pulmonaire montrait une image caractéristique d'une tuberculose ulcéro-caséeuse intéressant la région apicale gauche et d'un épanchement pleural droit.

Quelques jours plus tard, une ponction exploratrice ramenait un liquide sanguinolent contenant 93 p. cent de lymphocytes. Nous aurions dû attacher plus d'importance à ce caractère particulier de l'épanchement. Une nouvelle ponction, faite dix mois plus tard, ramena un liquide citrin contenant 20 p. cent de polynucléaires et 74 p. cent de lymphocytes. Ces liquides pleurauxensemencés sur des milieux spéciaux ne firent jamais voir de bacilles de Koch. De même, durant toute la durée de son hospitalisation, jamais nous ne trouvâmes de bacille de Koch dans les expectorations.

Malgré que la recherche du bacille de Koch se soit toujours montrée négative, ce malade fut considéré comme tuberculeux.

En mars 1947, un nouveau cliché pulmonaire indiquait une diminution de l'épanchement et une amélioration des localisations pulmonaires gauches. Au mois de mai 1947, notre attention ne fut pas attirée par

un élargissement de l'image médiastinale sur une nouvelle radiographie. En septembre 1947, l'image médiastinale ne permettait plus aucun doute sur l'existence d'une masse médiastinale. Cependant, ce n'est qu'en janvier 1948, en présence d'un syndrome médiastinal complet, que nous avons songé à une association pathologique. La tumeur médiastinale



**Figure 3. — Observation 3. — Lymphosarcome avant radiothérapie.**

débordait dans les deux champs pulmonaires. Il y avait aussi des masses ganglionnaires dans les régions susclaviculaires et cervicales. Un de ces ganglions, examiné par le Dr Giroux, donna lieu au rapport histo-pathologique suivant : « Les fragments de la biopsie sont essentiellement constitués par des traînées de cellules néoplasiques, arrondies, à noyaux bien colorés, de type lymphocytaire, entourées de travées conjonctives

et contenant, ici et là, des cellules réticulaires hyperplasiées. Il y a aussi quelques mitoses. Il s'agit d'un lymphosarcome.» Ce malade fut traité, à l'Hôpital du Saint-Sacrement, par la radiothérapie.

Lorsque le malade revint à l'Hôpital Laval, le 25 février 1948, la radiographie pulmonaire indiquait une fonte de la masse médiastinale ;



Figure 4. — Observation 3. — Lymphosarcome après radiothérapie.

on ne percevait plus les ganglions cervicaux et susclaviculaires et il n'existait aucune gêne respiratoire.

Si ces tumeurs sont très radio-sensibles, par contre, les récives sont fréquentes. Au début de mars, notre malade a eu quelques absences qui se sont répétées, puis accompagnées de mouvements convulsifs du membre supérieur gauche. Ces crises se sont rapprochées et, depuis

deux semaines, les muscles du bras et de la paroi thoracique gauches sont en état de tétanie. Une ponction lombaire fournit un liquide clair qui ne contient pas d'éléments mais le taux de l'albumine est un peu élevé. La pression du liquide est de 55 cm d'eau. Il n'y a pas encore de blocage. Il s'agit, de toute évidence, d'une métastase cérébrale.

Ce qui fait l'intérêt de cette observation, c'est son association à une tuberculose ; l'épanchement pleural, les localisations pulmonaires ont contribué à prolonger une erreur de diagnostic qui eût dû, cependant, être corrigée, quatre mois plus tôt. Au point de vue pratique, le résultat final a été probablement le même.

#### *Quatrième observation :*

H. W., cinquante-sept ans.

Il s'agit d'un malade qui souffre d'une bronchite chronique depuis des années. Il fume beaucoup. En octobre 1947, des douleurs thoraciques droites apparaissent, la toux devient plus pénible, coqueluchoïde et émétisante. Il n'a plus d'appétit, son poids a diminué de vingt livres. Durant le mois de novembre, il fait de l'hyperthermie, dont la courbe atteint 102°F. Il n'a jamais craché de sang et il n'a pas eu de vomique. Le 15 décembre, il consulte un médecin de l'Unité sanitaire. Celui-ci fait un diagnostic de lésion pulmonaire et il demande au malade de revenir se faire examiner, un mois plus tard, pour vérifier l'évolution de cette pneumopathie. Quelques jours plus tard, ce malade se présente à mon cabinet de consultation. Il est oppressé et le moindre effort provoque chez lui de fortes quintes de toux. Le caractère de la toux, chez un sujet âgé de cinquante-sept ans et n'ayant aucune raison de faire une tuberculose, attira mon attention sur le diagnostic de tumeur bronchique.

Une radiographie pulmonaire, tirée le 22 décembre 1947, donnait une image caractéristique d'une obstruction bronchique.

Le docteur J. Hallé, au cours d'un examen bronchoscopique, constata une obstruction presque complète de la bronche segmentaire antérieure du lobe supérieur droit par des granulations semblant intéresser toute la paroi. Une granulation fut prélevée et examinée par le docteur M. Giroux ; en voici le rapport histo-pathologique. « Le fragment de la biopsie est constitué par des plages d'épithélium pavimenteux stratifié

envoyant en profondeur dans le tissu conjonctif des boyaux néoplasiques à cellules de même type mais à protoplasme vacuolaire, présentant quelques mitoses. Il s'agit d'un épithélioma bronchogène. »

Le 10 janvier 1948, ce malade se fit faire une pneumonectomie droite par le docteur Richard H. Overholt, à Boston. Le lobe supérieur conte-

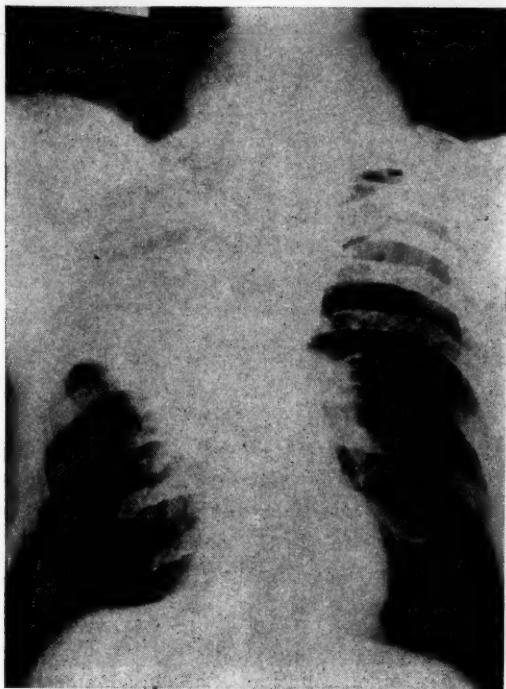


Figure 5. — Observation 4. — Épithélioma bronchique.

nait une masse tumorale de huit centimètres par quatre centimètres. Des ganglions furent prélevés à la région hilaire pour examen histologique.

Cette intervention, faite sous anesthésie locale, fut assez bien tolérée par le malade qui quitta l'hôpital dix-huit jours après la pneumonectomie.

Le diagnostic microscopique suivant la classification américaine fut : « Epidermoid carcinoma, grade III, of anterior segmental bronchus of upper lobe. Negative mediastinal lymph node. »

Sur une radiographie pulmonaire récente, nous constatons un épanchement liquidien comblant la moitié inférieure de l'hémithorax

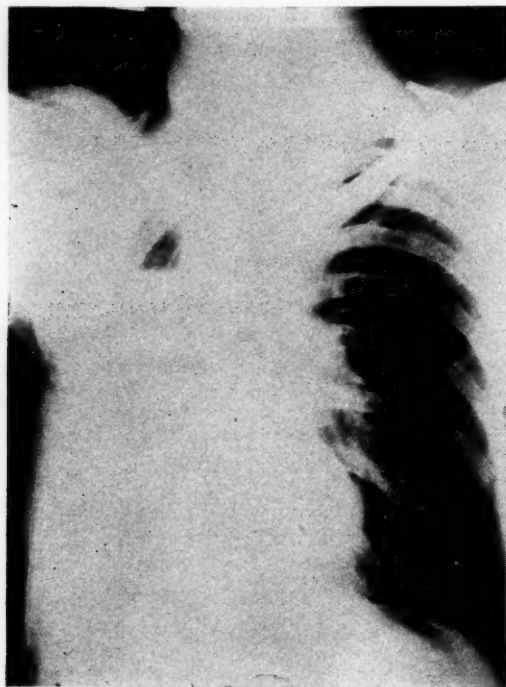


Figure 6. — Observation 4. — Après pneumonectomie.

droit. Une ponction exploratrice a ramené du sang pur et c'est notre intention de le laisser se résorber sans ponctions. Son poids a augmenté de huit à dix livres depuis l'intervention et la toux a à peu près disparu.

Il est encore trop tôt pour se prononcer sur le résultat éloigné de cette opération chirurgicale, mais, jusqu'à aujourd'hui, nous pouvons être satisfait du résultat immédiat.



La fréquence des tumeurs médiastinales et pulmonaires paraît plus grande qu'autrefois et il est possible, actuellement, de ne pas les confondre avec les autres affections pulmonaires.

Le lymphosarcome répond de façon spectaculaire à la radiothérapie, mais ce traitement ne peut être considéré comme curatif.

La deuxième observation, attribuée sous toute réserve à une tumeur d'origine neurogène, est plus intéressante. En effet, il s'agit d'une affection où une décision thérapeutique peut être hésitante. L'évolution bénigne de ces tumeurs pendant des années, la gravité d'une intervention, telle que la lobectomie ou la pneumonectomie, une dissémination postopératoire, doivent être sérieusement considérées dans la conduite à envisager.

Pour ce qui est du cancer bronchique, le diagnostic précoce n'est pas la règle et, lorsqu'existent la toux caractéristique et les images radiologiques d'atélectasie, son volume est déjà considérable. Comme ce cancer survient souvent chez les bronchitiques, l'attention du médecin n'est pas spécialement attirée par une augmentation de la toux. La situation du cancer, à proximité de l'éperon bronchique, ne permet presque jamais de discuter un acte chirurgical opportun et si, assez exceptionnellement, la tumeur atteint des bronches segmentaires, la néoplasie est, le plus souvent, inaccessible au bronchoscopiste ; ce fait rend le diagnostic précoce impossible. Les chances de guérison par pneumonectomie paraissent directement proportionnelles à la difficulté de diagnostic.

Une statistique du docteur Georges-P. Rosemond, professeur de chirurgie à *Temple University*, de Philadelphie, est instructive. Sur cent quarante-huit cas de cancers bronchiques, quatre-vingt-deux ont été considérés comme inopérables, tandis que soixante-six ont été traités chirurgicalement. La mortalité opératoire ou attribuable à des accidents survenus dans les premières semaines après l'intervention s'éleva à 30 p. cent ; 25 p. cent des autres opérés décédèrent en moins de quatre ans et un autre 25 p. cent en moins de huit ans. Les résultats heureux, après huit ans, atteignent, d'après le docteur Rosemond, la proportion de 20 p. cent.

Il faut ajouter que, sur les quatre-vingt-deux cas opérés, plusieurs étaient considérés comme de mauvais risques opératoires ; cela explique la mortalité élevée.

Dans le numéro de mars-avril 1948 de *Diseases of the Chest*, le docteur Charles M. Morris, de Philadelphie, rapporte que deux cent soixante-neuf cas de cancers bronchiques ont été étudiés, à la clinique Chevalier-Jackson, de janvier 1935 à décembre 1944. Sur ce nombre seulement trente, soit 12,9 p. cent, furent trouvés opérables avec des chances de succès.

D'après cet auteur, les bronches-souches ou les bronches lobaires seraient le siège du cancer dans la moitié des cas, tandis que les bronches segmentaires seraient intéressées dans 25 p. cent des cas seulement.

En considérant ces statistiques, nous devons convenir que le cancer bronchogène est difficilement curable, actuellement.

#### DISCUSSION

1. Le docteur E. Gaumond désire connaître la nature de la lésion cicatricielle de l'aile gauche du nez du sujet qui a fait l'objet de la quatrième observation. Il a remarqué que ce malade présentait une cautérisation à l'endroit précité.

2. Le docteur Louis Rousseau répond qu'il aurait eu à cet endroit une tumeur maligne datant d'environ sept ans et qu'il est dans l'impossibilité d'établir une relation de cause à effet entre l'affection bronchique actuelle et l'affection du nez.

3. Le docteur Perron désire connaître le diagnostic histologique porté dans la première observation. Au point de vue radiologique, il considère le cas présenté comme superposable à celui d'un chancre qui est venu consulter pour ses voies respiratoires à l'occasion de l'émission d'une fausse note.

La radiographie pulmonaire tirée alors mit en évidence des opacités nodulaires relevant d'un lympho-sarcome.

4. Le docteur Carlton Auger serait heureux d'entendre la lecture de la biopsie ganglionnaire faite dans le troisième cas. Il est d'autant plus

intéressé à la connaître qu'il a été frappé par la longue évolution de la maladie qui était en l'occurrence un lympho-sarcome.

5. Le docteur Louis Rousseau répond au docteur Perron que la biopsie d'un ganglion a révélé une métastase d'un épithélioma bronchogène, fait qui l'a étonné.

Il informe le docteur C. Auger que la biopsie ganglionnaire a mis en évidence des trainées de cellules néoplasiques, arrondies, à noyaux bien colorés, de type lymphocytaire, entourées de trainées conjonctives et contenant, ici et là, des cellules réticulaires hyperplasiées, macrophagiques et quelques mitoses. Le biologiste résumait le tout en écrivant qu'il s'agissait d'un lympho-sarcome. (*Pb. R.*)

---

## VITAMINE D<sub>2</sub> ET TUBERCULOSE EXPÉRIMENTALE DU COBAYE

par

Maurice GIROUX

*Chef des Laboratoires de l'Hôpital Laval*

---

Le processus de la calcification des lésions tuberculeuses, au cours de la primo-infection ou de la guérison des vieux foyers bacillaires, ainsi que les pertes de calcium chez les tuberculeux qui ont une calciurie élevée ont, depuis longtemps, attiré l'attention sur le métabolisme calcique dans l'organisme, animal ou humain, atteint par le bacille de Koch.

Coutière rapporte que les ouvriers qui travaillent dans les fours à chaux sont rarement phtisiques. La constatation de ces faits a même suggéré la méthode de recalcification de Ferrier. Les sels de calcium furent donc administrés sous différentes formes aux tuberculeux ; les résultats de cette thérapeutique furent très variables, suivant les auteurs, et, somme toute, la calcithérapie n'a pas fourni de résultat clinique réellement satisfaisant.

Au point de vue expérimental, on observe des divergences analogues dans les résultats obtenus par différents expérimentateurs avec les sels de calcium. Certains auteurs prétendent que l'administration de ces sels a une action favorable, tandis que P. Fosca n'a obtenu aucun résultat en traitant des cobayes tuberculisés par des injections de chlorure de Ca à 1 p. cent.

Puis vint l'ère des vitamines, et, parmi celles-ci, se trouve la vitamine D dont l'action sur le métabolisme du calcium est connue.

Dès 1930, C. Levaditi et Li-Yuan-Po remarquent l'action calcifiante de la vitamine D chez le lapin, la souris et le chat. Ils constatent que, à des doses très fortes, cette vitamine provoque une accumulation de calcium dans les lésions infectieuses, parasitaires ou pseudo-tuberculeuses des surrénales du lapin.

Ces expérimentateurs, afin d'étudier l'action du calcium sur les lésions tuberculeuses, administrent de fortes doses d'ergostérol irradié à des lapins, après leur avoir fait une inoculation intratesticulaire avec une souche tuberculeuse atténuée ; ils obtiennent, par la suite, une calcification des lésions tuberculeuses qui est due à l'action sur le métabolisme calcique des cellules mêmes du follicule tuberculeux.

H. Simonnet et G. Tanret constatent que l'ergostérol irradié augmente le taux de la calcification pulmonaire dans une proportion de 1 à 20, chez l'animal normal, et de 1 à 80, chez le lapin tuberculeux.

Par contre, pour S. Arloing et ses collaborateurs, les animaux tuberculisés et traités par la vitamine D meurent avec les mêmes lésions que les témoins.

Il n'est donc pas surprenant, après ces quelques faits cliniques et expérimentaux, que les cliniciens aient tourné les yeux vers une vitamine qui joue un rôle si évident dans le métabolisme du calcium, surtout quand ils ont pu utiliser une forme purifiée, cristallisée et soluble dans l'alcool de la vitamine D, soit la forme D<sub>2</sub>, ou calciférol.

C'est le grand mérite de J. Charpy d'avoir, non seulement traité avec un succès marqué des lésions lupiques avec des doses élevées de cette vitamine D<sub>2</sub>, mais aussi d'avoir attiré l'attention des médecins sur l'action antituberculeuse de ce produit.

Le même traitement, appliqué par les docteurs Gaumond et Grandbois dans plusieurs cas de lupus qui avaient résisté à toutes les thérapeutiques usuelles, a produit des résultats identiques à ceux qu'avait obtenus le dermatologiste français.

Cependant, la vitamine D<sub>2</sub> semble limiter son effet inhibiteur aux lésions tuberculeuses cutanées, laryngées, osseuses et épидidymaires, et n'avoir qu'une influence très limitée, sinon nulle, sur les lésions viscérales,

en particulier sur les lésions pulmonaires, comme en font foi les travaux des docteurs Desmeules, Rousseau, Richard et Dorval et également la communication de A. L'Espérance.

#### MODE D'ACTION SUR LE BACILLE DE KOCH

On peut se demander comment se fait la guérison ou l'amélioration des lésions bacillaires sous l'influence de la vitamine D<sub>2</sub>. S'agit-il d'une action directe, bactériostatique ou bactéricide, sur le bacille de Koch lui-même? Ou ne s'agirait-il pas simplement d'une action beaucoup plus complexe sur le déplacement de la fixation des sels de calcium dans l'organisme?

Pour essayer de résoudre ce problème, nous avons, nous semble-t-il, deux méthodes plus simples que l'étude biologique des réactions humérales humaines qui sont toujours très complexes. Ce sont les expériences *in vitro*, dans un tube de culture, et les expériences *in vivo* sur l'animal réceptif à la tuberculose et sensible au médicament.

##### *Action « in vitro » :*

Il ressort des expériences qui ont été rapportées, en 1919, par L. M. Landsberg, dans sa thèse de Leiden, que le bacille de Koch mis en présence d'huile de sésame ou d'huile d'olive n'est aucunement altéré dans sa vitalité, tandis que la même souche, mise en présence d'huile de foie de morue, perd rapidement de sa virulence et disparaît même complètement. Cela semble indiquer que la vitamine D, présente dans l'huile de foie de morue, seulement, parmi celles qui ont été essayées, a une action bactéricide.

Plus intéressantes et plus précises sont les expériences de Walter Raab, aux États-Unis. Celui-ci traite les cultures de bacilles tuberculeux par les vitamines A et D et il n'obtient aucun ralentissement de la multiplication bacillaire, tandis que les mêmes cultures, mises en présence de la forme cristallisée et alcool-soluble de la vitamine D, le calciférol, sont détruites ou cessent de progresser, suivant la dose de vitamine employée.

On peut même assimiler à une véritable expérience *in vitro* son traitement de l'empyème tuberculeux par des injections intrapleurales de vitamine D<sub>2</sub>, qui y font disparaître le bacille de Koch. Il s'agirait donc, d'après W. Raab, d'une véritable action bactéricide.

Cependant, il ne faut pas, à notre avis, trop demander aux expériences *in vitro*, surtout quand il s'agit de la culture du bacille de Koch.

On sait les difficultés nombreuses qu'il a fallu surmonter pour préparer des milieux appropriés à la culture de ce germe capricieux. Aussi, les changements chimiques qu'on leur fait subir en y introduisant une substance étrangère quelconque, y perturbent soit le pH, soit l'équilibre biologique et inhibent éventuellement la prolifération du bacille de Koch. Dans ces conditions il est bien délicat d'affirmer avec certitude que les faits observés sont significatifs d'une action bactériostatique ou bactéricide.

#### Action « *in vivo* » :

Pour les considérations que nous venons de faire, on admet que les expériences sur l'animal sensible sont beaucoup plus probantes que les précédentes, parce que le bacille se développe alors dans un milieu ressemblant plus à l'organisme humain et, surtout, parce que l'expérimentateur ne peut dépasser la dose léthale, pour l'animal, de la substance dont il veut connaître l'action inhibitrice.

Ce sont les raisons qui nous ont incité à étudier l'influence de la vitamine D<sub>2</sub> sur la tuberculose aiguë de primo-infection du cobaye, car les expériences sur l'animal que nous avons citées plus haut ont été effectuées avec la vitamine D pour des formes localisées et atténuées de tuberculose et chez des animaux peu sensibles à la tuberculose, comme le lapin, la souris et le chat.

#### MARCHE DE L'EXPÉRIENCE

La vitamine D<sub>2</sub>, le calciférol, que nous avons utilisée est une solution alcoolique et concentrée de la vitamine. Chaque centimètre cube contient 300,000 unités.

Comme nous n'avions aucune donnée certaine sur la dose optimum qui pouvait être tolérée pendant des mois par un cobaye pesant, en moyenne, 500 grammes, nous avons dû effectuer quelques essais préliminaires.

Cinq de ces animaux reçurent, chacun, en ingestion, des doses décroissantes de la vitamine, soit 1 c.c., 0.7 c.c., 0.5 c.c., 0.3 c.c. et 0.1 c.c. pour le dernier, au rythme de trois doses pour la première semaine et de deux doses par semaine pour chacune des autres périodes semblables du mois.

Il s'agit donc là de doses assez considérables, si on se souvient que, d'après W. Hyman, le lapin, après une seule dose de viostérol, conserve de la vitamine D dans ses organes et dans son sang pendant environ douze semaines.

La dose d'un centimètre cube, soit 300,000 unités, a tué l'animal en moins de deux semaines, tandis que celle de 0.7 c.c. a fait considérablement maigrir le cobaye qui l'a reçue.

C'est donc la quantité de 0.5 c.c., soit 150,000 unités, qui nous a paru être la dose optimum et facilement tolérée par un animal sain.

Ceci étant établi, nous avons choisi trente cobayes, pesant en moyenne 550 grammes, provenant tous d'un élevage soumis aux mêmes conditions générales d'alimentation, de température et d'humidité.

Les trente cobayes sont inoculés dans la cuisse avec  $\frac{1}{20}$ e de milligramme d'une souche humaine, virulente (éprouvée sur le cobaye et sur le lapin) de bacille de Koch, souche M.B.L., provenant d'une culture d'un mois sur milieu de Læwenstein.

De ce nombre, dix animaux servent de témoins (T), tandis que dix sont traités au moment de l'inoculation (groupe A) ; les dix derniers cobayes (groupe B) n'ont reçu leur ration vitaminée que quinze jours seulement après l'inoculation.

La vitamine D<sub>2</sub> est donnée, à la dose mentionnée de 150,000 unités, trois fois, pendant la première semaine, deux fois, pendant les trois semaines suivantes puis, une fois par semaine. La vitamine est toujours administrée en ingestion, à la pipette.



L'expérience devant durer approximativement quatre mois, un animal de chacun des trois groupes, T, A, B, est sacrifié ou meurt spontanément, tous les quinze jours.

Nous avons fait une autopsie soignée de tous les animaux, afin d'étudier et de comparer l'évolution des lésions ; et des coupes histologiques de tous les organes nous ont permis de suivre de très près l'action éventuellement curative ou toxique du médicament.

#### RÉSULTATS DE L'EXPÉRIENCE

Voici les résultats que nous avons obtenus. Nous avons réuni les constatations pertinentes à chacun des cobayes des groupes T, A, B, qui ont été sacrifiés ou qui sont morts dans les laps de temps mentionnés.

##### *Protocoles d'autopsie :*

##### *Après quinze jours,*

*Cobaye témoin 971.* Poids : 465 grammes.

Les ganglions sont gros comme un haricot.

La rate et le foie sont normaux.

Les poumons sont normaux.

*Cobaye 981. Groupe A.* Poids : 502 grammes.

Les ganglions ont le volume d'un grain de riz.

La rate et le foie sont normaux.

Les poumons sont normaux.

##### *Après un mois,*

*Cobaye témoin 979.* Poids : 350 grammes.

Les ganglions ont les dimensions d'un pois.

Placards caséeux dans la rate et le foie.

Rares granulations dans les poumons.

*Cobayes 982. Groupe A.* Poids : 388 grammes.

983. « « « 460 »

Ganglions : grain de riz.

Rate et foie : nombreuses granulations.

Poumons : fines granulations grisâtres.

*Cobayes 992. Groupe B. Poids : 380 grammes.*

995. « « « 382 »

996. « « « 455 »

999. « « « 271 »

Les ganglions sont caséeux.

Rate et foie : gros ; placards caséeux.

Poumons : nodules tuberculeux.

*Après un mois et demi,*

*Cobayes témoins 974. Poids : 340 grammes.*

975. « 307 »

978. « 345 »

Ganglions : nombreux, caséeux.

Rate et foie : nodules caséeux.

Poumons : petits nodules tuberculeux.

*Cobayes 988. Groupe A. Poids : 275 grammes.*

990. « « « 310 »

Ganglions : nombreux, petits.

Rate et foie : placards caséeux.

Poumons : nodules tuberculeux volumineux.

*Cobayes 994. Groupe B. Poids : 335 grammes.*

998. « « « 354 »

Ganglions : gros comme un haricot.

Rate et foie : placards caséeux.

Poumons : nodules caséeux.

*Après deux mois,*

*Cobaye témoin 973. Poids : 345 grammes.*

Ganglions : nombreux, petits.

Rate et foie : énormes, caséeux.

Poumons : nodules caséeux.

Péritonite bacillaire.

*Cobayes 985. Groupe A. Poids : 285 grammes.*

986. « « « 355 »

Ganglions : nombreux et petits.

Rate et foie : caséeux.

Poumons : tuberculose ulcéro-caséeuse.

*Cobayes 991.* Groupe B. Poids : 325 grammes.

993. « « « 325 »

997. « « « 410 »

Ganglions : nombreux et caséeux.

Rate et foie : volumineux ; placards caséeux.

Poumons : tuberculose caséeuse.

*Après deux mois et demi,*

*Cobaye témoin 976.* Poids : 322 grammes.

Ganglions : nombreux et petits.

Rate et foie : caséeux.

Poumons : tuberculose ulcéro-caséeuse.

*Cobaye 989.* Groupe A. Poids : 385 grammes.

Ganglions : petits.

Rate : apparemment normale.

Foie : quelques granulations.

Poumons : tuberculose caséeuse.

Aucun cobaye du groupe B n'a été examiné.

*Après trois mois,*

*Cobaye témoin 980.* Poids : 368 grammes.

Ganglions : volumineux et caséeux.

Rate et foie : gros et caséeux.

Poumons : tuberculose ulcéro-caséeuse.

*Cobayes 984.* Groupe A. Poids : 384 grammes.

987. « « « 310 »

Ganglions : très nombreux, petits et durs.

Rate et foie : lésions peu marquées.

Poumons : apparemment indemnes de tuberculose.

Les os de ces animaux sont très fragiles et se fracturent facilement.

Aucun animal du groupe B n'a été examiné.

Nous avons décidé, à ce moment, de laisser évoluer la maladie chez les trois cobayes restants, soit deux témoins, et un du groupe B.

*Après trois mois et demi,*

*Cobaye témoin 972.* Poids : 435 grammes.

Ganglions : nombreux.

Rate et foie : énormes, caséeux.

Poumons : nodules caséeux.

Il ne reste plus aucun animal du groupe A.

*Cobaye 1,000.* Groupe B. Poids : 340 grammes.

Ganglions : caséeux mais petits.

Rate et foie : placards caséeux.

Poumons : nodules caséeux.

*Après quatre mois et demi,*

*Cobaye témoin 977.* Poids : 385 grammes.

Ganglions : caséeux.

Rate et foie : gros placards caséeux.

Poumons : tuberculose ulcéro-caséeuse.

#### *Expérience complémentaire :*

Afin de nous rendre compte de l'effet d'une inoculation de bacilles tuberculeux à des cobayes dont l'organisme est déjà saturé de vitamine D<sub>2</sub>, nous avons inoculé les quatre cobayes qui avaient servi à déterminer la posologie du calciférol avec 1/20<sup>e</sup> de milligramme de la même souche M.B.L., après leur avoir fait ingérer, à chacun, une dose de rappel de 150,000 unités de vitamine D<sub>2</sub>.

Les animaux placés dans de telles conditions semblent résister plus nettement à l'invasion bacillaire, car, dans les deux premiers mois, ils ont pris du poids et n'ont présenté, à l'autopsie, que de rares granulations sur les viscères.

Ce n'est qu'au troisième mois que le bacille tuberculeux a envahi définitivement l'organisme des deux animaux survivants et qu'il les a fait mourir, au quatrième mois, de tuberculose de Villemain.

## HISTOPATHOLOGIE

L'examen histologique a été fait sur les organes suivants de tous les cobayes : les ganglions, la rate, le foie, les poumons, les reins.

*Témoins.* L'étude des organes des animaux témoins n'a rien révélé de particulier, si ce n'est l'évolution régulière de la tuberculose du cobaye qui s'est montrée en rapport avec la dose de bacilles inoculée, aboutissant à la mort de l'animal.

*Groupes A et B.*

L'étude des groupes de cobayes traités par la vitamine D<sub>2</sub> a été beaucoup plus instructive.

Après un mois de traitement, les cobayes que nous avons tués présentent, dans la région corticale du rein, une dilatation des tubes contournés et ceux-ci contiennent du calcium en grande abondance et l'ébauche de multiples petits cristaux à couches concentriques.

Quant aux autres organes, ils ne présentent que des lésions tuberculeuses banales.

Après un mois et demi de traitement, on remarque, dans les lésions tuberculeuses ganglionnaires et spléniques, la formation de dépôts calcaires dans les zones caséeuses ou en voie de caséification.

Dans les mois suivants, ces dépôts calcaires entourés de sclérose s'accroissent et finissent par remplacer complètement la lésion tuberculeuse.

Ce processus de calcification des follicules tuberculeux ne s'observe que dans les ganglions, la rate, et parfois dans le foie, mais on ne le voit jamais dans les poumons de nos animaux.

## COMMENTAIRES ET CONCLUSIONS

Si, après avoir analysé l'état de chaque animal, nous faisons une synthèse de nos constatations (voir le tableau I), nous concluons que, dans les conditions de nos expériences, la vitamine D<sub>2</sub> n'a aucune action inhibitrice réelle sur la tuberculose de primo-infection du cobaye qui est une forme aiguë et exsudative.

TABLEAU I

TÉMOINS					GROUPE "A," COBAYES TRAITÉS AU MOMENT DE L'INOCULATION					GROUPE "B," COBAYES TRAITÉS 15 JOURS APRÈS L'INOCULATION									
DATE	N°	Poids — Gr.	Lésions tuberculeuses macroscopiques				N°	Poids — Gr.	Lésions tuberculeuses macroscopiques				N°	Poids — Gr.	Lésions tuberculeuses macroscopiques				
			Ganglions	Rate	Foie	Poumons			Ganglions	Rate	Foie	Poumons			Ganglions	Rate	Foie	Poumons	
15 jours.....	971	465	++	—	—	—	980	502	+	—	—	—	..	..	..	..	..	..	..
1 mois.....	979	350	+++	++	++	+	982 983	388 460	++	++	++	+	999 992 996 995	371 380 455 382	+++	+++	+++	++	++
1 ½ mois.....	975 978 974	340 307 345	+++	+++	+++	++	988 990	275 310	++	+++	+++	+++	994 998	335 354	+++	+++	+++	+++	+++
2 mois.....	973	345	+++	+++	+++	+++	985 986	285 355	+++	+++	+++	+++	991 993 997	325 415 410	+++	+++	+++	+++	+++
2 ½ mois.....	976	322	+++	+++	+++	+++	989	385	++	—	++	+++	..	..	..	..	..	..	..
3 mois.....	980	368	+++	+++	+++	+++	984 987	384 310	+++	++	++	—	..	..	..	..	..	..	..
4 mois.....	972	435	+++	+++	+++	+++	..	..	..	..	..	..	1,000	340	++	+++	+++	+++	+++
4 ½ mois.....	977	385	+++	+++	+++	+++	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..	..

+ : léger ; ++ : modéré ; +++ : extensif ; ++++ : marqué.

L'action bactéricide du calciférol sur le bacille de Koch, bien qu'elle paraisse être démontrée *in vitro*, ne s'exerce pas chez l'animal tuberculisé, et ne s'oppose aucunement à la multiplication bacillaire. Ce fait semble indiquer que, chez l'animal tuberculeux, la vitamine D<sub>2</sub> n'est même pas bactériostatique, comme les sulfamidés et la streptomycine expérimentées dans les mêmes conditions.

Par contre, en se basant sur l'abondance des dépôts calcaires au sein des lésions tuberculeuses mises en évidence par les examens microscopiques des organes seulement, chez les animaux traités, il devient évident que la vitamine D<sub>2</sub> agit en libérant le calcium et en le fixant sur les lésions tuberculeuses les plus anciennes.

En effet, dans la tuberculose expérimentale du cobaye, ce sont les ganglions qui sont envahis les premiers, puis, successivement, la rate, le foie et les poumons.

Cela explique que les dépôts de calcium se font d'abord dans les ganglions, puis dans la rate, mais qu'ils n'ont pas le temps de se produire dans les autres organes, l'animal mourant trop tôt.

Ces faits expérimentaux concordent très bien avec les observations cliniques : on rapporte des succès surtout dans des formes torpides, chroniques, à évolution lente de tuberculoses cutanées et osseuses.

Et enfin, l'animal dont l'organisme est sursaturé de vitamine D<sub>2</sub> au moment de l'invasion bacillaire est certainement en meilleur état pour résister à l'infection, et cela pourrait constituer une prophylaxie de quelque valeur.

#### RÉSUMÉ

1° La vitamine D<sub>2</sub> (calciférol) donnée en ingestion, à hautes doses, n'a aucune action, ni bactériostatique ni bactéricide, sur la tuberculose de primo-infection du cobaye.

2° La vitamine D<sub>2</sub>, en agissant sur le métabolisme du calcium, déplace celui-ci et le fixe sur les lésions tuberculeuses en voie de caséification.

3° Le cobaye dont l'organisme est saturé de vitamine D<sub>2</sub>, avant l'inoculation du bacille de Koch, résiste plus longtemps à l'invasion bacillaire.

## BIBLIOGRAPHIE

1. CALMETTE, A., L'infection bacillaire et la tuberculose, *Masson et Cie*, Paris, 1936.
2. CHARPY, J., Mise au point d'un traitement du lupus tuberculeux, *Bull. Soc. fr. de Dermatologie et de Syphiligraphie*, **11** : 340, (juillet) 1943.
3. COUTIÈRE, H., *Le Monde Vivant*, Soc. Atlas pittoresques, Paris, 1927.
4. DESMEULES, ROUSSEAU, RICHARD et DORVAL, Traitement des différentes formes de tuberculose non cutanée par la vitamine D<sub>2</sub>, *Laval Médical*, **13** : 273, (mars) 1948.
5. GAUMOND, E., et GRANDBOIS, J., Lupus tuberculeux et vitamine D<sub>2</sub>, *Laval Médical*, **12** : 571, (juin) 1947.
6. HYMAN, W., Metabolism and mode of action of vitamin D. Storage of vitamin D in different tissue *in vivo*, *J. Biol. Chim.*, **118** : 271, 1937.
7. LEVADITI, C., Action calcifiante de la vitamine D<sub>2</sub> sur les lésions tuberculeuses expérimentales, *Presse méd.*, **30** : 425, 1946.
8. L'ESPÉRANCE, A., le rôle du médicament dans le traitement de la tuberculose pulmonaire, *Laval Médical*, **12** : 1031, (novembre) 1947.
9. LEVADITI, C., et LI-YUAN-Po, Étude expérimentale de la calcification des lésions tuberculeuses sous l'influence de l'ergostérol irradié, *Presse méd.*, **101** : 1720, (décembre) 1930.
10. RAAB, W., Tuberculous empyema treated with vitamin A-D concentrate, *Diseases of the Chest*, **12** : 68, (janv.-fév.) 1946.
11. RAAB, W., Vitamin D. Its bactericidal action, *Diseases of the Chest*, **12** : 409, (sept.-oct.) 1946.

## DISCUSSION

1. Le docteur E. Gaumond admet que les expériences de l'auteur sont défavorables à l'emploi du médicament dans la tuberculose pulmonaire, du moins dans l'état actuel de son mode d'administration.



La vitamine D<sub>2</sub> a un effet bactéricide certain sur le bacille de Koch. Un auteur danois obtient des résultats remarquables en injectant localement à des lupiques des concentrats de D<sub>2</sub>.

Il ignore pourquoi le bacille de Koch est influencé de façon remarquable dans plusieurs tissus et qu'il ne l'est pas dans les poumons.

Il conseille au docteur M. Giroux de poursuivre ses expériences en modifiant la voie d'introduction et en utilisant un autre véhicule que l'alcool ou l'eau. Il croit que la voie intraveineuse devrait donner de meilleurs résultats.

On traite actuellement des lupiques avec succès par de la vitamine D<sub>2</sub> en solution aqueuse.

2. Le docteur J. Grandbois considère qu'il y a chez les lupiques, comme dans les expériences du rapporteur, une réactivation des lésions au début du traitement.

Quant au processus de calcification, il est fort discuté. Les lupiques guéris ne présentent pas de traces de calcification à la suite du traitement par la vitamine D<sub>2</sub> en dépit de l'importance des modifications dans la calciurie et la calcémie. (*Pb. R.*)

---

## **FORMES GRAVES DE FRAGILITÉ ESSENTIELLE DES OS**

par

**Antoine POULIOT**

*Chef du Service d'orthopédie de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus*

---

Nous avons eu, il y a quelques années, la bonne fortune d'observer et de traiter dans notre Service une fillette souffrant d'une dystrophie osseuse à caractères particuliers et dont l'évolution, jusqu'à ce jour, nous a paru intéressante par plus d'un côté.

Nous exposerons l'histoire clinique de notre malade aussi exactement que possible en relatant les différentes étapes de l'affection pour laquelle nous l'avons traitée.

Cette enfant, née à terme, avait fait ses premiers pas à l'âge de neuf mois et, d'après ses parents, elle se serait développée normalement jusqu'à l'âge de deux ans et demi environ. A cette époque, elle fit une chute sur le parquet et se fractura la cuisse gauche. On réduisit la fracture, puis on immobilisa le membre fracturé dans un appareil plâtré. Pendant qu'elle était sous traitement, elle aurait fait une crise de tétanie qui aurait mis ses jours en danger.

Après un alitement de deux ans, elle commença à se tenir debout et à faire quelques pas en s'appuyant sur les meubles qui se trouvaient à sa portée. C'est au cours d'un de ces exercices de rééducation que, voulant se porter davantage sur son membre inférieur gauche, elle se fait une

nouvelle fracture de la cuisse, au même endroit que la première fois. Une seconde immobilisation lui est faite et elle garde l'appareil plâtré pendant trois mois. La fracture se consolide mais l'enfant n'ose plus marcher et elle est pratiquement confinée à son lit.

A l'âge de sept ans, elle tombe de sa berceuse et se fracture encore une fois la cuisse gauche. Le même traitement est appliqué et les plâtres sont changés tous les deux mois.

Quelques mois plus tard, elle contracte une coqueluche et, au cours d'un accès de toux, elle se fracture la clavicule gauche. Un appareil en T assure la guérison de la fracture dans un délai apparemment normal.

Quelque temps après, en toussant également, elle ressent une douleur très vive à sa cuisse gauche immobilisée dans un appareil plâtré. Le médecin qui l'avait traitée jusqu'à ce moment, est appelé de nouveau et décide de changer l'appareil à domicile sous anesthésie générale. Pendant la phase d'excitation pré-anesthésique, l'enfant lève brusquement son membre inférieur droit qui se fracture à la cuisse en retombant sur la table. On la transporta d'urgence dans un hôpital de la ville où une intervention chirurgicale aux deux cuisses lui fut faite, le lendemain. Nous n'avons pu obtenir aucun renseignement précis sur la nature de cette intervention. Nous savons cependant qu'elle fut suivie d'une immobilisation des membres inférieurs dans un double spica plâtré.

C'est à ce moment, alors qu'elle était âgée de neuf ans, qu'elle entra dans notre Service, en août 1936. Quand elle nous fut amenée, elle portait encore l'appareil de contention que nous avons précédemment mentionné.

Après avoir enlevé l'appareil plâtré, nous fîmes les constatations cliniques suivantes. La fillette est de petite taille ; on remarque chez elle une coloration bleue foncée des sclérotiques, un élargissement de la voûte crânienne et un massif facial effilé. Ses membres supérieurs sont normalement développés. Elle est atteinte d'une scoliose et d'une gibbosité costale assez prononcée. Ses membres inférieurs sont extrêmement courts ; ils n'ont aucune consistance ; ils sont très douloureux à la mobilisation et présentent des incurvations à la cuisse et à la jambe.

Les antécédents héréditaires et familiaux de cette fillette sont particulièrement intéressants.

Son grand-père est encore vivant et en excellent état de santé. Son père, que nous connaissons bien, jouit également d'une bonne santé. Il se fractura l'avant-bras, il y a deux ans et demi, à la suite d'une chute importante et qui expliquait facilement, à elle seule, la lésion.

Du côté maternel, son arrière grand'mère se serait fracturé une jambe, deux fois, au cours d'incidents qu'on ne peut préciser. Sa grand'mère avait des sclérotiques bleues et elle a souffert, à un âge assez avancé, d'une fracture de jambe.

Sa mère, entre l'âge de deux à six ans, a été traitée, à quatre reprises, à l'occasion de traumatismes insignifiants, pour des fractures de jambe et, un peu plus tard, pour une fracture du nez. Elle présente une très nette coloration bleutée des sclérotiques et, depuis quelques années, elle se plaint d'une surdité progressive.

Un de ses frères, âgé de vingt-cinq ans, a eu une luxation du coude et une fracture de jambe, vers l'âge de quatre ans ; on retrouve chez lui la pigmentation bleutée des sclérotiques.

Enfin, une sœur de la malade ne présente rien d'anormal. Deux autres de ses frères sont décédés en bas âge ; l'un, de pneumopathie et l'autre, d'une affection inconnue.

Les examens de laboratoire donnèrent les renseignements suivants. La réaction de Bordet-Wassermann est négative dans le sang. L'urine est normale. Formule sanguine : globules rouges 4,800,000 ; globules blancs, 8,250. Calcémie : 0 gr. 122 p. 1000 le 1<sup>er</sup> septembre 1938, 0 gr. 089 p. 1000 le 1<sup>er</sup> mai 1939. Calciurie : 1 gr. 84 p. 1000.

De très nombreuses radiographies ont aussi été faites.

Nous étions alors orienté vers le diagnostic d'une ostéodystrophie, plus précisément vers une variété de fragilité osseuse essentielle qu'on est convenu d'appeler l'ostéopsathyrose.

Nous avons demandé que notre malade soit examinée dans le Service de médecine au point de vue endocrinien. On prescrivit l'administration par voie sous-cutanée d'extraits parathyroïdiens et une calcithérapie intense. L'extirpation des parathyroïdes ne fut pas alors considérée. Elle fut également examinée par un gynécologue pour de l'aménorrhée. Des extraits ovariens (progynon) lui furent donnés.

Les premières menstruations n'apparurent qu'à l'âge de quatorze ans et elle furent toujours bien irrégulières.

Aucune de ces médications ne parut influencer le cours de la maladie. En raison des phénomènes douloureux très intenses, de la grande mal-léabilité des membres inférieurs et de leur fragilité, nous fûmes contraints de continuer l'immobilisation par des appareils plâtrés que nous remplaçons tous les quatre ou cinq mois. L'immobilisation se prolongea pendant une période de dix ans et la fillette a eu quarante-six plâtres sans interruption ; le dernier lui fut appliqué au mois de mars 1944.

A ce moment, on remarqua que les os des jambes, tout en demeurant mous, semblaient reprendre un peu de consistance, mais on n'eut, cependant, pas encore l'impression que la lésion s'acheminait vers la consolidation. Aucun accroissement de la taille de la malade ne fut remarqué pendant tout le cours du traitement. Les douleurs s'atténuaient cependant graduellement et à tel point que nous avons pu changer les appareils plâtrés sans avoir recours à la narcose.

Je viens d'exposer toutes les péripéties par lesquelles cette enfant est passée depuis sa première enfance jusqu'à l'âge de la puberté.

L'affection dont elle a souffert et dont elle souffre encore, malgré la régression qui s'est opérée en ces dernières années, nous paraît bien correspondre à cette variété de fragilité osseuse essentielle décrite par Löbstein, en 1825, qu'on a appelée ostéopsathyrose et qui se distingue de *Osteogenesis imperfecta* de Vrolik en ce qu'elle apparaît chez des enfants plus âgés, présente des caractères plus manifestement héréditaires et familiaux et a tendance à disparaître après la puberté.

Il ne faudrait pas croire, cependant, qu'il s'agit d'entités cliniques tout à fait distinctes, mais bien plutôt de formes différentes d'une même maladie rattachable à des troubles de l'ostéogénèse et caractérisée par la présence du syndrome de van der Høwe : fragilité osseuse, coloration bleutée des sclérotiques et surdité par oto-sclérose.

Nous retrouvons ces caractères chez notre première malade. Mais, alors que la plupart de ceux qui se sont intéressés à cette question ont écrit que le pronostic est bon, en définitive, nous constatons, dans le cas que nous présentons, que la maladie a produit des modifications

osseuses qui s'avèrent irréparables et vouent cette jeune fille à une impotence complète et définitive. Et c'est précisément pour cette raison que nous avons pensé à présenter son observation.

Malgré des recherches de plus en plus sérieuses, la pathogénie de cette affection est encore ignorée. Des travaux récents nous apprennent que les troubles portent sur l'ostéogenèse d'origine périostique et que la maladie se transmet par hérédité, suivant les lois de Mendel. Les troubles s'observent chez la moitié des enfants atteints et ne reparaissent pas dans la descendance des sujets indemnes. On croit que les parathyroïdes sont rarement en cause et qu'il faudrait plutôt diriger les investigations du côté de l'hypophyse.

Les observations qu'on a pu relever sont relativement peu nombreuses et mentionnent que ce sont surtout les os longs, les clavicules et le crâne qui sont le siège de l'affection. On sait aussi que ces fractures se font sans déplacement et qu'elles se consolident dans un temps normal et par des cals que l'on peut percevoir par la palpation.

Notre malade diffère encore des autres malades dont on a publié l'observation en ce sens que les cals n'ont jamais pu être palpés et que c'est à de rares occasions que nous avons pu les déceler radiologiquement. D'autre part, nous avons constaté sur les radiographies la transparence de la diaphyse, la disparition de l'aspect trabéculaire de l'os et, surtout, la minceur de la corticale qui se manifeste chez elle à un degré encore plus prononcé que celui qui est généralement décrit. Et à regarder les radiographies, on peut se demander s'il s'agit bien d'un tissu osseux ou d'un tissu quelconque, tellement les altérations qu'on y voit ont été profondes.

L'analogie du syndrome clinique osseux et des signes accessoires avec les symptômes que l'on attribue généralement à l'ostéopsathyrose, teinte bleutée des sclérotiques, laxité ligamentaire, ongles friables, est reproduite fidèlement dans le cas que nous étudions actuellement et la rémission de l'affection, après la puberté, du moins pour les fractures spontanées, cadre bien avec notre observation.

La thérapeutique, à part naturellement la contention des fractures, n'a guère fait de progrès. La médication antisyphilitique, les extraits glandulaires, les substances irradiées se réclament de certains succès,

mais aucune de ces thérapeutiques n'a encore été capable de guérir cette maladie.

Le traitement, tout comme la pathogénie, est encore dans le domaine des conjectures.

Cette fillette dont nous venons de parler est maintenant une jeune fille âgée de dix-huit ans. Ses membres inférieurs sont encore fragiles et douloureux. Son crâne est développé anormalement, surtout dans le sens du diamètre transversal, les pariétaux font saillie, le massif facial est effilé, le menton, allongé.

On peut encore voir la coloration particulière des sclérotiques. Sa taille est de trois pieds et un pouce ; ses membres supérieurs ont une longueur de vingt-sept pouces et ses membres inférieurs ont dix-huit pouces seulement. Son poids est de trente-sept livres.

On remarque que le tronc est tassé, que la malade présente une scoliose, une gibbosité très prononcée et une déformation thoracique. Les membres supérieurs sont bien développés ; le bassin est rétréci et offre tous les caractères d'un bassin infantile.

Il faut surtout noter l'arrêt de développement des membres inférieurs, les incurvations des cuisses et les angulations des jambes. On constate que les os ont peu de consistance, que leur volume est très réduit et qu'un certain degré de mobilité anormale persiste aux jambes. Il y a aussi une laxité particulière des genoux.

Une nouvelle calcémie, faite le 13 octobre dernier, a montré une concentration de 12 milligrammes pour cent dans le sérum. La phosphatémie est de 10 milligrammes pour cent dans le sérum.

La pression artérielle est de 98/68.

L'examen de l'œil a révélé la présence d'une amblyopie et celui de l'oreille, une transparence exagérée du tympan sans coloration analogue à celle des sclérotiques.

\* \* \*

Notre deuxième malade est une fillette âgée de deux ans et demi qui fut admise dans le Service de pédiatrie, le 2 février 1948. Elle y est amenée pour des convulsions, de la cyanose et de l'hyperthermie. Le début de ses troubles remontait à vingt-quatre heures.

Son père et sa mère sont en bonne santé et ont six enfants vivants ; un autre enfant est décédé, à deux mois, de débilité, mais on ne peut obtenir plus de précision sur la cause du décès.

Dans les antécédents personnels de l'enfant, on note qu'elle est née à terme et qu'aucun incident particulier ne s'est produit au cours de l'accouchement. Son poids, à sa naissance, était de neuf livres et demie. Elle fut nourrie au biberon jusqu'à l'âge de quinze mois environ ; depuis ce temps, elle reçoit une alimentation mixte.

La mère nous apprend que la première dent de sa fillette n'est apparue qu'à quatorze mois. A ce moment, elle commença à se tenir debout et les parents crurent qu'elle marcherait peu après ; mais, un jour, elle tomba de sa chaise de bébé et elle fut immobilisée dans son lit pendant quinze jours. Le médecin qui fut appelé pour examiner l'enfant aurait constaté un gonflement du genou et une déformation du coude du même côté. La douleur se calma rapidement dans les quelques jours qui suivirent l'accident, mais la fillette n'a pu se guérir d'une impotence des membres inférieurs.

Le syndrome convulsif cessa rapidement sous l'influence de la pénicilline et des sulfamidés. L'examen somatique put alors être fait dans de meilleures conditions et le pédiatre fut alors frappé par les déformations marquées qui existaient aux membres inférieurs et par une coloration anormale des sclérotiques.

Des clichés radiographiques montrèrent une décalcification généralisée des os longs, un évasement des extrémités diaphysaires et la présence de nombreuses fractures pathologiques consolidées par des cals peu denses.

C'est à ce moment qu'on nous demande en consultation. Nous faisons les constatations cliniques qui s'imposent. L'état général de l'enfant paraît satisfaisant. Nous notons d'abord une coloration bleutée des sclérotiques. Le massif facial est aplati. Il y a une déformation osseuse au niveau des deux coudes. Aux membres inférieurs, les cuisses et la jambe droite sont fortement incurvées. Les mouvements des articulations des coudes et des genoux sont bien conservés cependant et cela nous parut faire contraste avec l'intensité des déformations.

Le diagnostic de malacie osseuse fut porté. Il restait à en préciser la nature.



La réaction de Bordet-Wassermann est négative dans le sang. La calcémie est de 7 milligrammes pour cent et l'examen des urines est normal.

Une ponction sternale blanche, en raison de l'indocilité de l'enfant, n'apporta évidemment aucun renseignement pouvant orienter le diagnostic. L'apparition inopinée d'une rougeole nous priva d'une biopsie que nous nous propositions de faire, le lendemain, et nous força à interrompre momentanément l'observation clinique de cette enfant.

Tout de même, nous avons, à ce stage de l'évolution, suffisamment d'éléments pour nous permettre de faire un diagnostic provisoire.

Malgré une image radiologique qui pouvait nous faire penser à certaines formes graves de rachitisme, nous avons éliminé la possibilité de cette affection à cause de l'absence des déformations caractéristiques : craniotabes, chapelet costal, incurvations déformant surtout les épiphyses.

L'ostéomalacie infantile par carence solaire ou alimentaire devait nécessairement retenir notre attention, d'autant plus que nous étions au courant des mauvaises conditions hygiéniques du milieu où vivait cette enfant. Bien que, dans les ostéopathies de ce genre, les douleurs soient intenses, les déformations osseuses sont habituellement peu prononcées et la calcémie abaissée explique la fréquence de la tétanie. Tout comme dans la fragilité osseuse essentielle, les formes de l'ostéomalacie peuvent être variées et c'est avec cette affection que le diagnostic peut prêter le plus à confusion.

Cependant, la coloration des sclérotiques, la présence de nombreuses fractures spontanées dont la plupart sont passées inaperçues, l'évolution indolore de la lésion, l'amincissement de la corticale signalée à la radiographie, sont chez notre malade des facteurs importants dont il faut tenir compte et qui nous incitent à reconnaître, chez elle, l'affection connue sous le nom de fragilité essentielle des os et, plus particulièrement, la variété appelée *osteogenesis imperfecta*. Il faut se rappeler que, dans cette forme précoce, le caractère héréditaire est rarement mis en évidence.

Cette forme de fragilité essentielle serait plus grave que l'ostéosathyrose et le pronostic en serait souvent fatal. Il faut remarquer, cependant, que les lésions sont certes moins accentuées chez notre

deuxième malade que chez la première, mais il faut tenir compte de l'âge et du stade de l'évolution. Dans le premier cas, le processus a cessé avec l'apparition de la puberté, tandis que, dans le deuxième cas, l'affection ne nous paraît être qu'à son début.

Ces deux observations n'ont pas été présentées pour l'intérêt diagnostique ou thérapeutique qu'elles comportent, mais seulement et uniquement à cause de leur évolution particulière et des lésions osseuses profondes qui en ont été la conséquence.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. FAIRBANKS, *Journal of Bone and Joint Surgery*, (février) 1948.
  2. FARBER et MARGULIS, *Archives médecine interne*, 1943.
  3. GORHMLEY, *Journal of Bone and Joint Surgery*, 1944.
  4. ROSENBOUM, *Journal of Pediatrics*, 1944.
-

# REVUE GÉNÉRALE

---

## PHLÉBOTHROMBOSES ET EMBOLIES PULMONAIRES POSTOPÉRATOIRES <sup>(1)</sup>

par

L.-A. FRENETTE

---

La chirurgie a fait de grands progrès depuis quelques années, et, cependant, l'embolie pulmonaire est encore une complication postopératoire fréquente et très grave. En effet, les statistiques de Barnes et Belt montrent que l'embolie pulmonaire est en cause dans six pour cent des décès postopératoires et que sa fréquence (embolies mortelles ou non) est de 0.1 à 0.3 pour cent, dans les grands centres chirurgicaux.

Les embolies pulmonaires sont diverses, mais seul l'embolus secondaire à une thrombose veineuse fera l'objet de ce travail. Le problème de la thrombose compliquée d'une embolie secondaire a été beaucoup étudié, durant ces dernières années, et des progrès intéressants ont été faits, mais le mécanisme déterminant l'apparition de cet accident n'est pas encore complètement élucidé. Le but de ce travail est de faire une revue des connaissances actuelles sur la thrombose et l'embolie pulmonaire en étudiant la terminologie, les facteurs étiologiques, les aspects cliniques de la thrombose initiale et de l'embolie pulmonaire elle-même et d'en discuter le diagnostic, l'évolution et le traitement.

---

(1) Travail effectué dans le Service de chirurgie du Dr J.-L. Petitclerc, à l'Hôtel-Dieu de Québec.

## TERMINOLOGIE

Plusieurs appellations sont utilisées dans la littérature médicale pour désigner la formation pathologique d'un caillot intravasculaire, le thrombus.

Le terme *phlébothrombose* est employé pour désigner la formation d'un thrombus dans une veine qui n'est atteinte d'aucune lésion inflammatoire, tandis que *thrombo-phlébite* indique la formation d'un thrombus consécutif à une inflammation veineuse. Enfin, l'expression *thrombo-phlébite septique* signifie la formation d'un thrombus que l'on peut rattacher à une infection.

Au cours de la phlébothrombose, il semble bien que le thrombus se forme dans les veines profondes du mollet. De là, le caillot se propage aux vaisseaux poplités, tout en ne demeurant adhérent à la paroi que par un seul point. Ce thrombus, bien qu'il soit souvent très allongé, n'oblitére pas complètement la lumière du vaisseau et le sang continue à y circuler.

Dans la thrombo-phlébite, au contraire, le caillot est très adhérent à la paroi du vaisseau et la lumière de celui-ci est complètement obstruée. Alors, on a les symptômes d'œdème, etc. ; c'est le tableau de la *phlegmatia alba dolens*. Il est donc facile de comprendre que le danger d'embolie pulmonaire est beaucoup plus grand au cours de la phlébothrombose que au cours de la thrombo-phlébite.

Plusieurs auteurs prétendent que ces deux expressions ne servent qu'à exprimer deux stades différents d'un même processus et qu'il y a une différence seulement dans le degré d'occlusion. La compréhension des termes phlébothrombose et thrombo-phlébite est importante surtout au point de vue du traitement. En effet, la phlébothrombose devra être traitée, de préférence, par la ligature veineuse tandis que les spasmes secondaires à la thrombo-phlébite seront traités avec succès par des infiltrations lombaires d'une solution de procaine. Ici, on peut mentionner que ces infiltrations sont efficaces contre la douleur et l'œdème, mais qu'elles ne peuvent pas empêcher l'embolie pulmonaire.

## ENDROITS DE FORMATION DE LA THROMBOSE

Les statistiques actuelles indiquent que 95 p. cent de toutes les embolies pulmonaires viennent d'une thrombose des veines des membres inférieurs et des veines des viscères pelviens ; elles peuvent provenir, en particulier, des endroits suivants : les veines plantaires, les veines

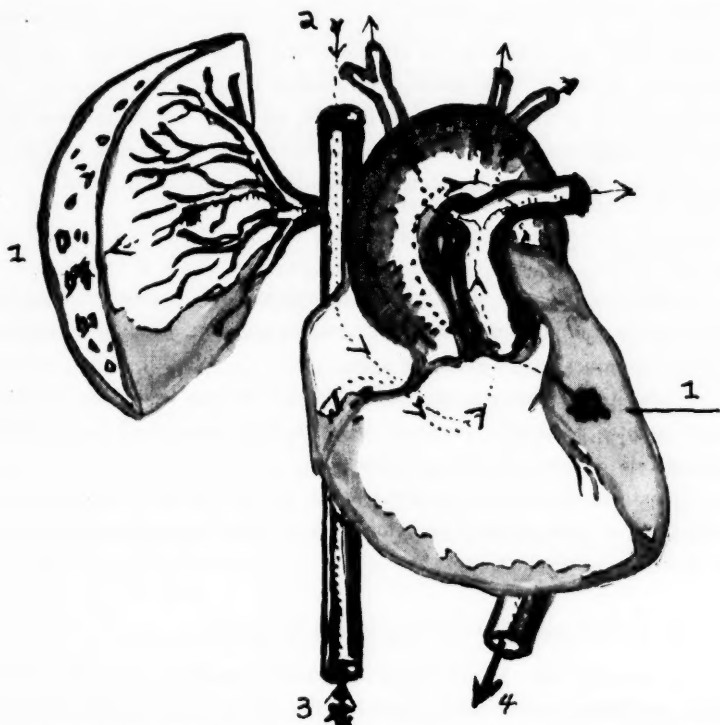


Figure 1. — Légende : — 1. — Embolus. 2. — Veine cave supérieure.  
3. — Veine cave inférieure. 4. — Aorte.

du mollet, les veines des muscles adducteurs et les veines des viscères pelviens.

De ces différents points de formation, l'embolus se détache de la thrombose, il gagne la veine cave inférieure, passe dans le cœur droit et

il va s'arrêter dans une des branches de l'artère pulmonaire où il cause habituellement un infarctus du territoire pulmonaire correspondant.

### ÉTIOLOGIE

Il est encore classique d'admettre que les trois grandes causes de la formation d'un thrombus sont la lésion de la paroi vasculaire, le ralentissement de la circulation et les modifications de la composition physico-chimique du sang. De multiples facteurs concourent à réaliser ces conditions et, pour en simplifier l'étude, on peut les diviser en trois grandes catégories : les facteurs d'ordre divers, les facteurs modifiant la composition du sang et les facteurs favorisant la stase sanguine.

#### *Les facteurs divers :*

L'âge semble être un facteur important, car, après avoir étudié plusieurs de ces malades, on constate que les accidents d'embolie arrivent presque toujours chez des sujets âgés.

L'obésité est souvent en cause, surtout lorsque le malade est âgé. Aussi serait-il préférable chez ces sujets de faire précéder l'intervention chirurgicale d'une cure d'amaigrissement.

L'histoire de thrombose antérieure ou de thrombo-phlébite doit toujours être prise en considération et il est alors important d'instituer des mesures prophylactiques.

#### *Les facteurs modifiant la composition du sang :*

Le nombre des thrombocytes augmente, pendant quelques jours, après une intervention chirurgicale et il revient à son chiffre normal, vers le quatrième jour. Mais il arrive quelquefois que le mécanisme régulateur du mouvement des thrombocytes est vicié et cela peut provoquer des accidents de thrombose.

La viscosité du sang est habituellement augmentée après les hémorragies importantes du *post partum* et au cours des anémies.

L'hémoconcentration est aussi un facteur de thrombose dans le choc, la déshydratation, ou les brûlures importantes.

La production de la thrombokinas est aussi augmentée par les interventions sur les tissus.

*Les facteurs favorisant la stase sanguine :*

Plusieurs facteurs favorisent la stase du sang dans les veines du bassin. Le manque de tonus des muscles abdominaux, la respiration superficielle et la distension abdominale, suites habituelles des laparotomies, ralentissent la circulation veineuse et causent la stase du sang dans les vaisseaux pelviens. Les néoplasies du bassin et la grossesse agissent dans le même sens. Le ralentissement de la circulation, dans l'insuffisance du myocarde, explique la fréquence de la thrombose et de l'embolie chez les cardiaques.

La stase du sang dans les veines des membres inférieurs est aussi très favorable à la formation d'une thrombose. Cette stase est surtout accentuée par le séjour prolongé au lit, par la pression exercée sur les vaisseaux du creux poplité par des oreillers et par la compression du mollet par les étriers au cours de la périnéorrhaphie. La position assise n'est pas, non plus, recommandable à cause de la pression exercée sur les veines fémorales. On se rappelle sans doute que de nombreux cas d'embolies pulmonaires ont été observés chez des gens âgés qui avaient passé la nuit assis sur des chaises dans les abris de Londres, au cours des bombardements de la dernière guerre. Enfin, il faut mentionner, parmi les facteurs étiologiques, les fractures du col du fémur qui sont surtout fréquentes chez les personnes avancées en âge.

#### LA SYMPTOMATOLOGIE DE LA THROMBOSE

Comme la thrombose commence aux membres inférieurs dans 95 p. cent des cas, on doit surveiller attentivement leur état et, particulièrement, le mollet. Chez les malades qui sont exposés à faire une thrombose, il faut, tous les jours, examiner soigneusement les membres inférieurs afin de rechercher l'œdème ou les signes de Homans et de Moses.

Il arrive souvent que le processus de thrombose s'installe graduellement, sans se révéler par aucun symptôme ; mais, parfois, le médecin est alerté par une légère élévation de la température, à partir du cinquième

ou du sixième jour après l'opération ; cette élévation thermique est toutefois un symptôme inconstant. Il ne faut pas, au début, attacher trop d'importance à l'œdème, car celui-ci est un symptôme tardif qui ne se manifeste que lorsque le vaisseau est complètement obstrué.

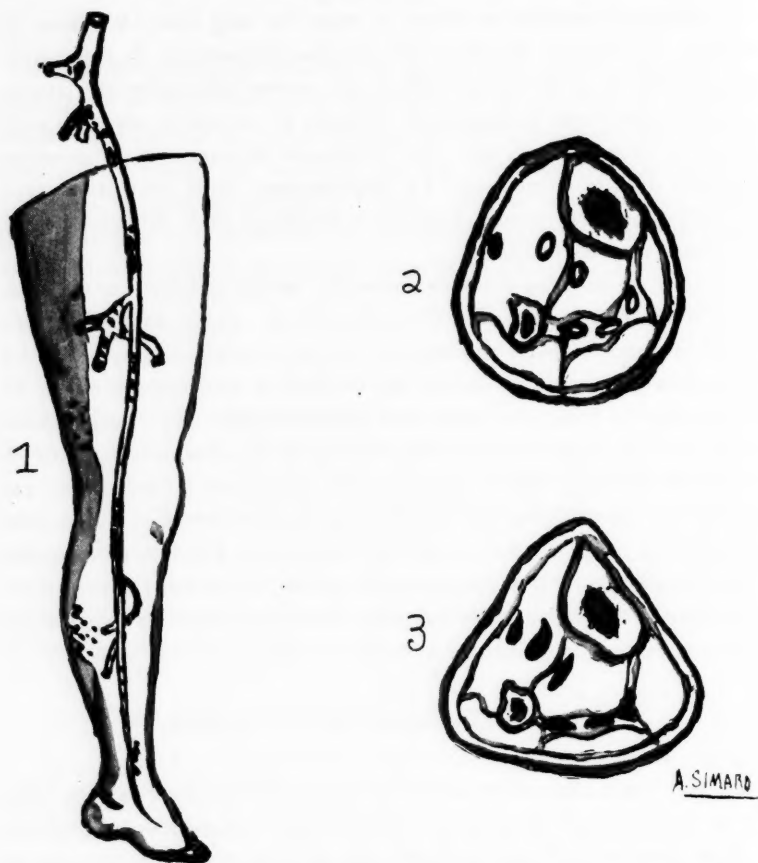


Figure 2. — Légende : — 1. — Principales localisations des thrombus veineux au membre inférieur. 2. — Veines à l'état normal. 3. — Veines affaissées.

Le signe de Homans a une plus grande valeur et on le trouve, dès le début de la thrombose dans 30 p. cent des cas. On le recherche en



mettant le pied en dorsiflexion marquée ; cette manœuvre provoque l'apparition d'une douleur au mollet.

On recherche le signe de Moses au moyen de la palpation profonde du mollet qui doit se faire d'arrière en avant. Si cette épreuve provoque une douleur, on est alors certain qu'il y a une thrombose.

La phlébographie, le dosage de la prothrombine sanguine et la recherche de la tolérance à l'héparine sont des procédés routiniers qui font partie de l'examen général de tous ces malades, dans les grands centres médicaux. Ils ont cependant l'inconvénient de présenter des difficultés de technique ou d'interprétation et demandent un personnel très expérimenté.

#### LES ASPECTS CLINIQUES DE L'EMBOLIE PULMONAIRE

Il serait bien difficile de décrire de façon absolue les symptômes de l'embolie pulmonaire. On peut tout de même comprendre que, si l'embolus est assez important pour oblitérer une grosse branche de l'artère pulmonaire, le malade mourra plutôt rapidement. Par contre, si l'embolus est assez petit pour se loger dans les artérioles de la périphérie, l'embolie se manifestera par des symptômes qu'il faut savoir reconnaître. Il y a des embolies massives et de petites embolies.

##### *Embolie massive :*

C'est habituellement celle qui ne donne aucun symptôme précurseur. Les suites opératoires sont normales et tout semble bien aller, lorsque, à l'occasion d'un léger effort, un effort de défécation par exemple, le malade ressent une douleur précordiale très forte et meurt dans l'espace de quelques minutes. L'observation suivante en est un assez bon exemple.

Mme G. E., âgée de soixante ans et hypotendue, est admise à l'Hôtel-Dieu de Québec pour une fracture du col chirurgical du fémur droit et, le 4 juillet 1947, on met en place un clou de Smith-Petersen. Les suites opératoires sont normales jusqu'au 12 juillet 1947, alors qu'après son repas elle se plaint d'une douleur rétrosternale très aiguë et meurt avant qu'on puisse lui porter secours. A l'autopsie, on trouve

une thrombose de la veine fémorale droite et un embolus volumineux arrêté, en partie dans le ventricule droit et en partie dans l'artère pulmonaire.

Dans d'autres cas, les suites opératoires ont été normales pendant la première semaine lorsque, soudain, le malade commence à faire de



**Figure 3. — Embolus volumineux arrêté en partie dans le ventricule droit et en partie dans l'artère pulmonaire.**

l'hyperthermie et une tachycardie qui s'accompagnent des signes de Homans ou de Moses. Le malade ressent tout à coup une douleur à la région rétrosternale ou à la base du thorax. Cette douleur est très aiguë ; elle s'accompagne de dyspnée intense, de cyanose, de transpira-

tion profuse. Le cœur bat très vite, la tension artérielle baisse brusquement, les phénomènes de choc apparaissent et précèdent de près la mort.

Existe-t-il un réflexe pulmono-coronarien et celui-ci cause-t-il la mort? Cette hypothèse est peu probable, car l'embolie pulmonaire donne les mêmes symptômes chez les chiens vagotomisés. Il semble plutôt que l'embolie pulmonaire cause un spasme de toutes les branches de l'artère pulmonaire et qu'il provoque une action réflexe sur les centres respiratoire et circulatoire.

#### *Petite embolie :*

L'embolus de petit calibre donne habituellement les signes pré-curseurs déjà mentionnés, à savoir l'élévation thermique et la tachycardie soudaines accompagnées des signes de Homans et de Moses. L'embolus se détache alors du caillot et, après avoir passé à travers le cœur droit, il va se loger dans une des branches terminales de l'artère pulmonaire à la périphérie du poumon pour y causer habituellement un infarctus. Cela explique la douleur aiguë à une des bases pulmonaires, la dyspnée marquée, le frottement pleural et la petite hémoptysie ou l'expectoration de sang noirâtre. Cette embolie est rarement mortelle.

Le malade qui a fait un embolus pulmonaire non mortel guérit ordinairement assez bien en l'espace de quelques jours, mais il arrive fréquemment qu'il présente un deuxième et un troisième accident du même genre. Les deux tiers environ de ceux qui font plusieurs embolies pulmonaires en meurent.

#### LE DIAGNOSTIC DE L'EMBOLIE PULMONAIRE

Les différents signes cliniques décrits antérieurement nous permettent habituellement de faire un diagnostic assez précis. Certains cas peuvent cependant présenter de grandes difficultés. On doit alors faire appel à la radiographie pour éliminer le pneumothorax spontané, la pneumonie, l'atélectasie pulmonaire et la pleurésie. L'auscultation nous permet de différencier l'embolie de l'œdème aigu du poumon. Quant au diagnostic entre l'infarctus du myocarde et l'embolie pulmonaire, il

n'est pas tellement important de le faire, car le traitement d'urgence est le même dans les deux cas.

### L'ÉVOLUTION DE L'EMBOLE PULMONAIRE

Robertson et Johnson admettent que, sur une moyenne de cent malades qui présentent une embolie pulmonaire, vingt-cinq ont une seule embolie mortelle, cinquante font un seul embolus non mortel, vingt-cinq ont plusieurs embolies et, parmi ces derniers, une quinzaine en meurent ; la mortalité globale est donc de quarante malades.

Chez les sujets jeunes ou, encore, quand l'embolie est petite, la circulation collatérale est suffisante et il ne se produit pas d'infarctus pulmonaire. Celui-ci se produit toutefois lorsque l'embolie est assez volumineuse et on peut avoir, ultérieurement, une pleurésie sanguinolente. L'embolie pulmonaire peut aussi être secondaire à une fonte purulente du thrombus veineux et on est alors exposé à rencontrer consécutivement, soit un abcès du poumon, soit un pyopneumothorax. Un malade qui a fait une embolie pulmonaire non mortelle peut conserver en permanence de l'œdème et de la douleur au membre inférieur qui est en cause.

### LE TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE DE L'EMBOLE PULMONAIRE

La façon la plus rationnelle d'envisager le problème de l'embolie pulmonaire est d'essayer de la prévenir en empêchant la formation d'une thrombose ou en mettant un obstacle entre celle-ci et le cœur droit. Pour réussir à empêcher la formation du caillot intraveineux on doit éliminer tous les facteurs étiologiques.

Il faut, en premier lieu, supprimer les causes qui augmentent la viscosité du sang, telles que la déshydratation et l'anémie, par des injections intraveineuses de sérum, de plasma ou de sang total. On préviendra la libération de thrombokinasé par une chirurgie non traumatisante des tissus. La stase veineuse sera évitée en traitant les maladies cardiaques, en remédiant à la distension abdominale, en enlevant les bandages abdominaux trop serrés et en recommandant aux malades de faire des exercices des membres inférieurs. Pour faciliter ces exercices,

on met une planche de bois en travers du pied du lit et on élève la tête du lit. De cette manière les malades sont continuellement obligés de pousser avec leurs pieds, ce qui active la circulation sanguine. Enfin, il ne faut pas oublier de défendre aux patients de mettre des oreillers ou des coussins en dessous de leurs genoux, parce que, de cette manière, la circulation veineuse est arrêtée au creux poplité.

En plus de ces petites précautions routinières, trois grandes thérapeutiques suscitent beaucoup d'intérêt : le lever précoce, les anticoagulants et les ligatures veineuses.

#### LE LEVER PRÉCOCE

Les adeptes du lever précoce, qui demandent à leurs patients de se lever le lendemain de leur opération ou les jours suivants, prétendent que la thrombose et l'embolie se produisent rarement chez les gens qui ne séjournent pas au lit. Cette méthode n'est pas nouvelle, car Ries, en 1899, en souligne l'utilité, après l'avoir étudiée dans divers hôpitaux européens et américains. Garder les patients au lit le moins longtemps possible devient un principe de plus en plus reconnu par la majorité des chirurgiens et les statistiques des grandes cliniques semblent confirmer le bien-fondé de cette méthode. Le lever précoce ne veut pas dire que l'opéré peut sortir de son lit et tout simplement s'asseoir dans un fauteuil, mais qu'il doit marcher, quitte à se remettre au lit lorsqu'il est fatigué. Ce serait, autrement, l'exposer à un grand danger, car la compression des veines poplitées et iliaques constitue un obstacle à la circulation veineuse. Tout en reconnaissant les avantages du lever précoce, il est certain qu'il ne peut, à lui seul, prévenir tous les cas de thrombose et c'est pourquoi les anticoagulants semblent jouir d'une si grande faveur.

#### LES ANTICOAGULANTS

Les anticoagulants sont employés surtout pour empêcher l'hypercoagulation du sang et prévenir le danger de l'embolie, lorsque la thrombose est déjà en évolution. Comparée à la ligature veineuse, cette thérapeutique lui est de beaucoup préférable, à cause de sa simplicité

d'application et parce que, de plus, l'action anticoagulante agit sur toute la masse sanguine et n'expose pas aux troubles des membres inférieurs. Deux médicaments ont été étudiés plus spécialement : ce sont l'héparine et le dicumarol. Leur mode d'action est différent, et l'emploi de chacune de ces substances comporte des avantages et des inconvénients.

#### *L'héparine :*

Ce médicament retarde la transformation de la prothrombine en thrombine et diminue l'efficacité de cette dernière. Son administration est surveillée par la détermination du temps de coagulation qui doit être faite plusieurs fois par jour durant le traitement. L'héparine, injectée par voie intraveineuse, a une action presque instantanée et c'est là son grand avantage. Cette action est cependant très fugace et, pour obtenir une action continue, il faut répéter l'injection, toutes les quatre heures, à la dose de 50 mg. A la suite de longues recherches, Lowe et ses associés ont réussi à préparer une substance qui porte le nom de *Pitkin's mentruum-heparine* et dont l'administration, par voie souscutanée, à la dose de 300 mg., est suffisante pour augmenter le temps de coagulation pendant quarante-huit heures.

Les hémorragies causées par une dose trop élevée ou un usage trop prolongé d'héparine sont traitées par l'administration de protamine.

#### *Le dicumarol :*

Le mode d'action de ce médicament n'est pas très bien connu et on sait seulement que, chez le vivant, il donne une hypoprothrombinémie. Le dosage de la prothrombinémie devra donc être fait quotidiennement et le maximum d'efficacité thérapeutique sera obtenu en maintenant le taux de la prothrombine entre 10 à 30 p. cent de la normale. L'effet du dicumarol est tardif et il ne se produit, habituellement, que quarante-huit heures après le début du traitement. De plus, sa durée d'action est plutôt prolongée et incertaine, ce qui rend son administration plus dangereuse que celle de l'héparine. Ses grands avantages sont sa facilité d'administration par la bouche et son bas coût d'achat. En cas d'hémorragie, l'effet du dicumarol est supprimé par l'administration de 60 à 75 mg. de vitamine K et par des transfusions de sang frais.

TABLEAU DE COMPARAISON DES ANTICOAGULANTS

HÉPARINE	Avantages . . . . .	Rapidité d'action ; Action fugace ; Épreuve de contrôle facile : temps de coagulation.
	Inconvénients . . . . .	Prix élevé ; Administration par les voies intra-veineuse et intramusculaire.
	Antidote . . . . .	Protamine.
	Dose . . . . .	50 mg., toutes les quatre heures.
DICUMAROL	Avantages . . . . .	Usage <i>per os</i> ; Coût minime.
	Inconvénients . . . . .	Action tardive ; Action prolongée et incertaine ; Épreuve de vérification difficile : prothrombinémie.
	Antidote . . . . .	Vitamine K ; Transfusion de sang frais.
	Dose . . . . .	300 mg., la première journée ; 200 mg., la deuxième journée.

La valeur des anticoagulants pour la prévention de la thrombose est reconnue de même que leur efficacité pour empêcher la propagation de cette thrombose. Le danger d'hémorragie ne peut toutefois être ignoré, même si les anticoagulants sont employés avec prudence.

#### *Les indications des anticoagulants :*

On conseille de les employer : chez les gens âgés, chez les patients qui ont une fracture du col du fémur, les hystérectomisées, les sujets qui ont déjà fait une embolie ou qui ont des varices des membres inférieurs ; chez les malades qui présentent les signes d'Homans et de Moses et chez les patients qui viennent de faire une embolie pulmonaire non mortelle ou qui présentent une thrombo-phlébite.

#### LES LIGATURES VEINEUSES

Homans fut le premier, en Amérique, à faire des ligatures veineuses pour prévenir l'embolie pulmonaire. Le principe de cette intervention

est d'essayer de mettre un obstacle entre le cœur droit et l'endroit de la thrombose en ligaturant la veine en cause. Ce traitement est basé sur

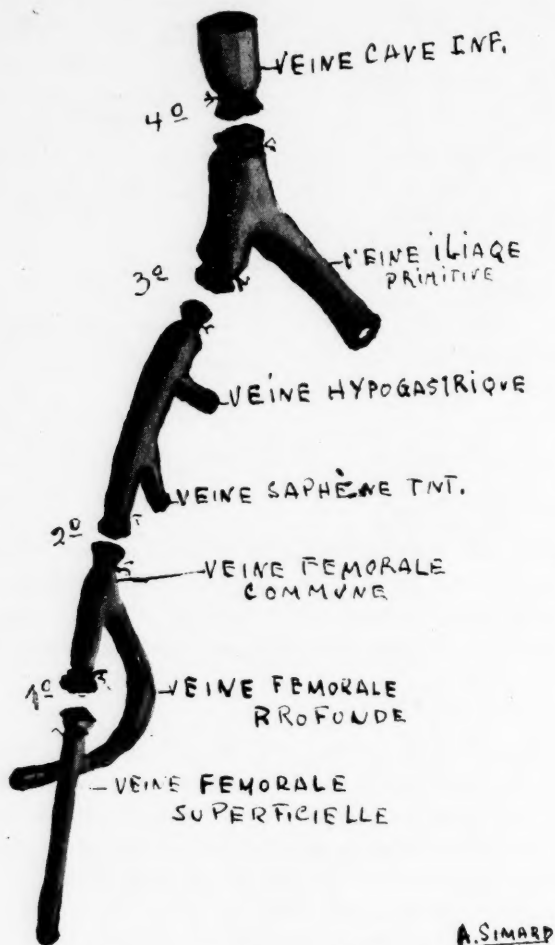


Figure 4. — Ligatures veineuses.

le fait que 95 p. cent des embolies viennent des membres inférieurs. Une ligature unilatérale de la veine fémorale fut d'abord faite au cours d'une



phlébothrombose, mais on se rendit compte que l'embolus pouvait provenir de l'autre membre inférieur et, à partir de ce moment, on se mit à faire des ligatures bilatérales. La veine fémorale peut être ouverte, libérée du thrombus et ligaturée, juste en bas de la veine fémorale profonde ; la ligature est facile à cet endroit ; elle permet une bonne circulation de retour et elle empêche l'œdème du membre. Il peut y avoir, toutefois, un thrombus dans la veine fémorale profonde. La ligature de la veine fémorale commune, c'est-à-dire en haut de la veine fémorale profonde, est beaucoup plus difficile et peut causer des troubles circulatoires des membres inférieurs. Homans et ses collaborateurs ont placé des ligatures extrapéritonéales sur les deux veines iliaques et ils ont même préconisé la ligature de la veine cave inférieure, lorsque la phlébothrombose des deux membres inférieurs se propage au ligament inguinal et dans les cas d'embolie pulmonaire non mortelle et d'origine inconnue.

#### LE TRAITEMENT DE L'EMBOLIE PULMONAIRE

Au cours de l'embolie pulmonaire, il faut recourir, immédiatement, à des mesures d'urgence. Pour combattre les réflexes de spasme qui jouent un grand rôle dans cette complication, on donne d'abord, par voie intraveineuse,  $\frac{1}{2}$  grain de papavérine et  $\frac{1}{60}$ e de grain d'atropine par voie souscutanée puis on répète  $\frac{1}{2}$  grain de papavérine, toutes les quatre heures. Même quand la cyanose et la dyspnée ne sont pas marquées, il faut donner de l'oxygène pur. L'emploi d'autres sédatifs peut être toléré, mais il faut se méfier de leur action dépressive sur la respiration.

Lorsqu'un malade se remet d'une embolie pulmonaire, il est très exposé à un second accident. Il est donc indiqué de commencer une thérapeutique prudente par l'héparine et le dicumarol et de la continuer jusqu'à ce que toutes les manifestations du premier embolus soient disparues et que le patient ait commencé à se lever. Plusieurs chirurgiens conseillent une ligature bilatérale de la veine iliaque primitive si le lieu d'origine de l'embolus est inconnu, et de la veine fémorale superficielle, lorsque ce lieu est connu de façon précise.

Le problème de la thrombose et de l'embolie n'est pas encore complètement élucidé, mais les progrès réalisés, au cours des dernières années,

nous donnent l'espoir que le monde médical est sur le point de faire des découvertes qui nous permettront d'éliminer cette sérieuse complication de l'acte chirurgical.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. ALLEN, Edgar V., *J.A.M.A.*, **123** : 323, 1943.
2. BARNES, A. R., *West. J. Surg.*, **50** : 551, 1942.
3. BOYD, W., Hemorrhage & Thrombosis & Embolism, p. 76.
4. CONKLIN, W. S., Physiology applied to modern surgery ; symposium ; postoperative pulmonary complications ; prevention and treatment, *North West Med.*, **45** : 494, (juillet) 1946.
5. DETAKATS, G. P., Heparin tolerance. A test of the clothing mechanism, *Surg., Gynecol. & Obst.*, **77** : 31, 1943.
6. DE TAKATS, G., Surgical treatment of thromboembolism and its sequelae, *Bull. New York Acad. Med.*, **20** : 623, 1944.
7. DURANT, Thomas M., Pulmonary embolism, *The Medical Clinics of North America*, **30** : 1249, (novembre) 1946.
8. EVANS, James A., et BOLLER, Raymond J., *New England J. Med.*, 236-392-397, (mars) 1947.
9. EVANS, J. A., et BOLLER, R. L., Prevention of death from post-operative embolism, *Labey Clin. Bull.*, **5** : 10, (juillet) 1946.
10. FITZGIBBON, G., Postoperative activity and resumption of normal movements influence on embolism and thrombosis, *British M. J.*, **2** : 413, (septembre) 1946.
11. GOLDMAN, L., et JOHNSON, S. G., Treatment of thromboembolism by vein interruption, *California Med.*, **65** : 47, (août) 1946.
12. HAMILTON, T. R., et ANGEVINE, D. M., Fatal embolism in 100 battle casualties, *Mil. Surgeon*, **99** : 450, (novembre) 1946.
13. HOMANS, J., Medical progress ; diseases of veins, *New England J. Med.*, 163, (août) 1946 ; 235, (août) 1946.
14. HOMANS, *J. Am. J. Surg.*, **38** : 316, 1937.
15. JOHNSTON, Gordon E., et ROBERTSON, H. Rocke, Vein ligation in the prevention of pulmonary embolism, *C.M.A.J.*, 479, (novembre) 1947.

16. KIRLEY, Charles K., Venous thrombosis and pulmonary embolism, *Surgical Clinics of North America*, **26** : 1389, 1946.
  17. LINTON, R., Venous thrombosis, pp. 258-275.
  18. LINTON, R. R., Diagnosis and treatment of thromboembolic disease, *Med. Clin. North America*, **30** : 1068, (septembre) 1946.
  19. MALINOW, M. R., KETZ, L. N., et KOUDO, B., Is there a vagal pulmocoronary reflex in pulmonary embolism?, *Am. Heart J.*, **31** : 702, (juin) 1946.
  20. MASON et ZINTEL, Pulmonary emboli and infarctus.
  21. MILLS, Edward S., Phlebothrombosis and its treatment, *C.M.A.J.*, 284, (mars) 1947.
  22. RIES, E., Some radical changes in the aftertreatment of celiotomy cases, *J.A.M.A.*, **33** : 454, 1938.
  23. RITCHIE, C. B., Vascular complication, *North West Med.*, **45** : 56, (août) 1946.
  24. ROUSSY, G., LEROUX, R., et OBERLING, Ch., Précis d'anatomie pathologique, Masson et Cie, Paris, 1933.
  25. THEBAULT, Ben. R., et WARD, Charles S., Ligation of inferior vena cava in thromboembolism, *Surg. Gynecol. & Obst.*, **84** : 385, (avril) 1947.
-

# REVUE PÉDIATRIQUE

---

## L'ÉRYTHROBLASTOSE FŒTALE A LA LUMIÈRE DU FACTEUR Rh.

par

M. LANGLOIS

*Professeur titulaire de pédiatrie*

et

A. BASTARACHE

---

La paternité clinique du terme « érythroblastose » appartient à Rautmann. C'est en 1912 qu'il s'en servit pour définir un état anatomo-clinique rencontré chez un fœtus mort d'anasarque et dont le foie et la rate étaient surchargés d'érythroblastes. Depuis cette date, ce terme a été employé, non seulement pour décrire l'anasarque fœto-placentaire, mais aussi pour désigner deux autres états cliniques propres au nouveau-né : ce sont l'ictère grave, parfois compliqué de kernictère, et l'anémie hémolytique. Ce trépied clinique de l'érythroblastose, dont les manifestations peuvent *a priori* paraître disparates, est conjugué par la présence constante dans le sang de globules rouges immatures en qualité et en quantité anormales pour l'âge du fœtus.

---

(1) Travail présenté devant la Société de Pédiatrie de Québec.

## EMBRYOGÉNIE

D'autre part, l'apparition de ces syndromes est tellement contiguë aux diverses phases de l'embryogénie érythrocytaire qu'un court rappel de quelques notions essentielles sur ce sujet ne nous a pas paru superflu. Le professeur Cathala a exprimé en ces termes une opinion analogue : « C'est là un processus extopique et anachronique parfaitement intelligible grâce à l'embryologie. »

L'activité érythrocytaire du fœtus se divise en deux phases distinctes : l'une, que l'on a appelée première ou primitive, est sous la dépendance d'une hémopoïèse limitée au rôle de l'aire vasculaire, du foie et de la rate. Elle est considérée, à juste titre, comme transitoire et elle cède la place à une phase seconde ou définitive où apparaît l'activité médullaire. Celle-ci entre en jeu à partir du quatrième mois de la vie fœtale et, au fur et à mesure de son évolution, les éléments cytologiques embryonnaires du sang ne se retrouvent plus dans la circulation sanguine, si bien que, à la naissance, l'hémogramme de l'enfant normal ne devrait pas comporter, d'après Wintrobe, plus de 0.2% de globules rouges nucléés. Toute persistance d'érythroblastes au delà de ce chiffre, constituant un fait isolé ou non, devra donc être imputée à un facteur pathologique survenant au cours de l'une ou de l'autre de ces deux phases. Ainsi comprise, l'érythroblastémie dépendra donc d'une insuffisance de maturation érythrocytaire provoquée par différents facteurs, au nombre desquels il faut faire une part prépondérante au facteur Rh.

## LES GROUPEMENTS SANGUINS

Déjà, en 1900, Landsteiner reconnaît l'existence de l'isohémoagglutination entre des sangs de différents individus normaux et il l'impute à l'existence, dans les globules rouges, d'agglutinogènes A et B et, dans le sérum, d'agglutinines anti-A et anti-B. De cette découverte découle la notion des quatre groupes sanguins fondamentaux. Qu'ils soient désignés par des lettres ou par des chiffres, comme l'ont voulu Moss et Jansky, ils se prêtent à des combinaisons quelquefois désastreuses au cours des transfusions, si on les ignore. Ils ont été les seuls

critères jusqu'en 1928, alors que sont venues s'ajouter d'autres propriétés individuelles (Landsteiner et Levine) désignées par les lettres M, N. et P. Là ne se ferme pas le chapitre des agglutinogènes spécifiques du sang. Il faut mentionner les agglutinines *a frigore* qui sont plus actives à 0°C. qu'à 20° ou 37°C et dont l'importance en clinique est minime. On a même retrouvé trois sous-groupes du groupe A, soit A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> et A<sub>3</sub>.

### LE FACTEUR RH

Poursuivant des recherches commencées en 1937, Landsteiner et Wiener injectent des globules rouges de singe rhésus à un lapin et obtiennent, chez ce dernier, un sérum qui, ayant été débarrassé des anticorps spécifiques de l'espèce, est capable d'agglutiner les globules rouges de ces singes et ceux de 85 p. cent d'un groupe d'humains. Leur conclusion est qu'il existe, chez le rhésus et chez la majorité des humains, un agglutinogène qui, introduit dans un sang différent, est susceptible de produire des anticorps. Cet antigène fut dénommé facteur Rh. Cette acquisition remonte à 1940 et, depuis ce temps, on appelle Rh positifs les sangs dont les globules rouges contiennent cet antigène et Rh négatifs ceux dont les globules ne le contiennent pas.

### L'ÉRYTHROBLASTOSE ET LE FACTEUR RH

Dès 1941, Levine et ses collaborateurs établissent une relation de cause à effet entre le facteur Rh et l'érythroblastose fœtale. E. Potter, à ce sujet, s'exprime ainsi : « L'antigène Rh est absent dans le sang de la mère et présent dans celui du père ; à la conception, un spermatozoïde de Rh positif fertilise un ovule Rh négatif et le fœtus résultant est du type Rh positif. Le sang fœtal passe dans la circulation de la mère avec son antigène et la mère s'immunise contre cette substance étrangère en fabriquant des anticorps Rh. Ces anticorps retournent au sang fœtal et causent l'hémolyse. » L'hémolyse serait donc le phénomène initial ; les autres manifestations seraient secondaires.

Toutefois, des observations subséquentes ont révélé que cette loi ne se vérifiait pas toujours. D'après Wiener, cette combinaison se ren-

contre en pratique une fois sur dix accouchements et l'érythroblastose survient une fois sur 300 naissances. La statistique des autres auteurs est sensiblement la même. C'est donc admettre qu'une mère Rh négative peut donner naissance à un enfant sain, malgré qu'il soit Rh positif. La seule façon d'expliquer cette anomalie c'est qu'il existe souvent des conditions responsables de la non-manifestation de l'érythroblastose prévue.

#### LES CONDITIONS D'INHIBITION

Une des premières conditions qui peuvent intervenir découle d'une notion acquise antérieurement et affirmée par Wiener : « Il n'existe pas d'agglutinines antiRh (anticorps Rh) naturelles. » Un sang Rh négatif n'est pas, par définition, un sang antiRh positif à moins qu'il ne soit venu en contact antérieurement avec un sang Rh positif qui aurait déclenché la formation d'anticorps, ce qui peut se réaliser, non seulement par une première grossesse, mais aussi par une transfusion. On comprend, dès lors, que, généralement, une première grossesse ne soit pas suffisante pour réaliser l'érythroblastose. Cette notion joue aussi un rôle dans l'appréciation statistique, les familles peu nombreuses n'atteignant pas l'étape de la sensibilisation.

Une autre condition, corollaire de la première, est la nécessité du passage de l'antigène Rh du fœtus dans le sang de la mère à travers le placenta. On semble aujourd'hui d'accord pour affirmer ce fait que, dans la majorité des cas, ce passage s'effectue, non pas surtout pendant la grossesse, mais au moment de l'accouchement. Pour appuyer cette hypothèse, Wiener a observé que, chez des sujets sensibilisés antérieurement, une nouvelle grossesse ne modifiait que peu le taux des agglutinines, mais que, par contre, ce titre augmentait de façon marquée dans les sept ou dix jours qui suivent l'accouchement. Ce qui semble aussi prouver cette façon de voir, c'est l'immunité du premier enfant, la mère n'ayant pas eu le temps de se sensibiliser pendant cette grossesse.

Une troisième condition empêchant l'érythroblastose peut se rencontrer. D'après Wiener encore, ce serait l'existence d'un facteur constitutionnel qui permettrait à 97 p. cent des femmes de résister,

dans une certaine limite, au pouvoir sensibilisant du sang fœtal. Par contre, il en reste 3 p. cent qui sont éminemment sensibilisables. A la lumière de ce partage, on peut dire qu'il existe une potentialité individuelle de sensibilisation due à un facteur transmis génétiquement, que Wiener a appelé *facteur K*, et qui agirait dans un sens ou dans l'autre.

L'immunité d'un enfant Rh positif né d'une mère Rh négative est encore possible, lorsque les anticorps de la mère, dont la production a été déclenchée par l'antigène fœtal n'arrivent pas à atteindre la circulation du fœtus par voie placentaire de retour. D'après la théorie de Levine, le phénomène pathologique débute au moment où se fait la rencontre de l'agglutinine maternelle antiRh (anticorps) avec l'agglutinogène Rh fœtal (antigène). La vérification empirique de cette hypothèse ne tarda pas. On finit très tôt par considérer que la présence seule d'agglutinines dans le sérum maternel n'était pas un critère absolu permettant de présumer de l'état du fœtus, parce que cet anticorps ne parvenait pas toujours à destination.

Donc, jusque-là, exception faite de l'existence de l'une des circonstances précitées, il pouvait être logique de croire que tout enfant Rh positif né d'une mère Rh négative devait évoluer vers une des manifestations de l'érythroblastose.

#### LES ANTICORPS D'INHIBITION

(*blocking antibodies*)

Deux faits paradoxaux d'observation trop fréquente demeuraient obscurs. Combien de fois avait-on constaté la maladie chez l'enfant en l'absence d'agglutinines décélables chez la mère ; ou inversement, l'absence de maladie chez l'enfant, malgré la présence d'anticorps chez la mère. Une statistique intéressante à ce sujet a été publiée par R. J. Walsh, d'Australie, en 1945. Sur 107 cas d'érythroblastose confirmée, les agglutinines maternelles n'ont été retrouvées que dans 48 p. cent des cas, alors que le facteur Rh était tenu pour responsable dans 92 p. cent des cas.

Wiener, en 1944, a jeté quelque lumière sur ces points obscurs. Il a révélé l'existence d'agglutinines spéciales qu'il a appelées *blocking*



*antibodies*. Ces agglutinines seraient de structure particulière et ne donneraient *in vitro*, aucune réaction visible. Leur rôle consisterait à empêcher l'agglutination qui devrait se produire, si, subséquent, on ajoutait un sérum spécifique. *In vitro*, elles sont donc, en quelque sorte, des anticorps d'inhibition, sans que, pour cela, cette propriété puisse être transposée telle quelle *in vivo*. Pour Wiener, il s'agit de corps à « structure chimique plus simple » (univalents) que celle des agglutinines ordinaires considérées comme polyvalentes. Ainsi ces agglutinines d'inhibition traverseraient le placenta mieux et plus tôt. Wiener a établi le bien-fondé de cette manière de voir en décelant presque constamment ces agglutinines chez les mères d'enfants mort-nés à la suite d'érythroblastose. Cette présence d'agglutinines d'inhibition contribuerait aussi pour sa part à expliquer la discordance qui semblerait exister entre la gravité des symptômes et la basse teneur en agglutinines.

Wiener a aussi démontré l'existence de coagglutinines qui seraient en quelque sorte identiques aux agglutinines d'inhibition par leur univalence et qui, pour réaliser l'agglutination, auraient besoin de la présence d'une troisième substance : la *protéine X* de Pedersen. La formation de celle-ci dans le plasma se ferait aux dépens de l'albumine, de la globuline et des phospholipides et nécessiterait souvent un certain intervalle après la naissance pour atteindre un taux suffisant pour déclencher l'agglutination. Dans ces cas, l'apparition de l'érythroblastose sera retardée de quelques jours après la naissance. Une discussion plus détaillée de cet aspect pathogénique serait de mise, mais elle dépasserait le cadre de cette étude et ne saurait remplacer le travail original de A. S. Wiener.

#### LA LOI DE MENDEL ET LE FACTEUR RH

Nous avons passé en revue les conditions nécessaires à la production d'une hémolyse génératrice d'érythroblastose. Nous avons aussi étudié les circonstances où, malgré la présence de l'antigène Rh chez l'enfant (Rh+) et son absence chez la mère (Rh-), l'enfant naissait et demeurait indemne de toute manifestation morbide. Toute la discussion a porté sur les cas où il s'agissait d'enfants Rh positifs, nés d'un père Rh positif

et d'une mère Rh négative. Il ne faudrait pas croire toutefois que de tels croisements doivent nécessairement donner naissance à des enfants Rh positifs. Nous croyons que le facteur Rh est un caractère héréditaire dominant ; il implique par conséquent la notion d'homo- et d'hétérozygotisme. Le père peut être Rh positif, soit parce qu'il a hérité du même facteur tant de son père que de sa mère (homozygote), soit de l'un ou de l'autre (hétérozygote). Mais à cause de la récessivité du caractère négatif, tout sujet Rh négatif est nécessairement homozygote (rrh). Suivant les lois de Mendel, l'union d'un père Rh positif homozygote et d'une mère Rh négative ne saurait donner qu'un caractère positif à leurs enfants. Par contre, lorsqu'il s'agit d'un père Rh positif hétérozygote et d'une mère Rh négative, 50 p. cent seulement des enfants seront Rh positifs. L'autre moitié sera Rh négative et ne sera pas sujette, par conséquent, à faire de l'érythroblastose.

#### PATHOGÉNIE

La théorie pathogénique de Levine, basée sur l'hémolyse et à la lumière de laquelle nous avons jusqu'ici abordé le problème, est suffisante, dans la majorité des cas, à expliquer les manifestations d'érythroblastose. Elle est généralement admise aujourd'hui. Elle peut expliquer l'anémie presque constante, secondaire à la destruction trop rapide des érythrocytes ; l'érythroblastémie, indice de la capacité de régénération de la moelle osseuse ; l'hémopoïèse extramédullaire, effort de l'organisme pour parer au déficit hématique, lorsque la moelle est devenue insuffisante à cette tâche ; l'hyperbilirubinémie avec ictère consécutif, témoin de l'incapacité du foie à éliminer, à temps, une surproduction de déchets ; la splénomégalie, la rate étant le « cimetière des globules rouges ». Cependant, elle explique moins bien l'anasarque fœto-placentaire et les troubles hépatiques qui se manifestent par le purpura, l'hypoprothrombinémie, l'hypocoagulabilité du sang, etc. Divers auteurs ont interprété différemment la pathogénie de ces lésions viscérales ; pour les uns, il s'agit d'un effet secondaire à l'anémie ; pour d'autres, d'une compression par le tissu hématopoïétique extramédullaire ; pour Wiener, les thrombi d'agglutination entraîneraient la lésion hépatique ; pour Reisner, il

s'agirait d'une réaction antigène-anticorps à ce niveau. La diversité même de ces explications nous laisse perplexes. Darrow et Chapin, après avoir analysé de nombreux cas d'érythroblastose, émettent l'opinion qu'il peut exister une sensibilisation d'ordre anaphylactique pour le facteur Rh. L'augmentation de la perméabilité capillaire, avec extravasation sanguine dans l'estomac et l'intestin, l'hypocoagulabilité du sang et l'œdème, les hémorragies et les proliférations cellulaires au poumon sont des phénomènes qu'on rencontre aussi au cours des chocs anaphylactiques.

D'après ces auteurs, selon que, dans un cas donné, prédomine l'un ou l'autre des phénomènes hémolytique ou « allergique », l'enfant atteint sera pâle, ictérique et anémié ou il sera intoxiqué, anoxémique et œdématié. Pour le moment, cette pathogénie, dans l'ensemble, reste obscure et il n'est pas encore possible de la préciser davantage.

#### SOUS-GROUPES Rh

De l'avis de tous les auteurs qui ont étudié le problème, 90 p. cent des cas d'érythroblastose se rencontrent chez des enfants Rh positifs issus d'une mère Rh négative. Il en reste donc 10 p. cent où la mère serait Rh positive et, pour expliquer cette infériorité numérique, plusieurs hypothèses ont été invoquées.

Dès 1943, il a été établi que le facteur Rh était transmis, grâce à de multiples gènes allélomorphes susceptibles de réaliser un jeu varié de combinaisons. Au moyen de trois sérums spécifiques (sérum anti-Rh<sub>0</sub>, anti-Rh' et anti-Rh''), il a été possible de mettre en évidence six gènes, le premier étant identifié par l'absence d'antigènes rh, Rh', Rh'', Rh<sub>1</sub> et Rh<sub>2</sub>. Chez un même individu, deux de ces facteurs s'accouplent pour constituer autant de types différents. Wiener a expliqué en détail les répercussions de ces combinaisons sur la détermination légale de la paternité. En ce qui concerne leur relation avec l'érythroblastose, on sait que la présence de l'un ou de l'autre de ces antigènes dans le sang fœtal coïncidant avec l'absence de l'antigène identique dans le sang maternel est susceptible de déclencher la production d'anticorps spécifiques chez la mère (iso-immunisation) avec réaction antigène-anticorps possible

chez l'enfant. Ce qui entraînerait la rareté de l'érythroblastose due aux antigènes Rh', Rh'', Rh<sub>1</sub> et Rh<sub>2</sub>, c'est que, d'après Wiener, ils seraient moins puissants que Rh<sub>0</sub>.

Il convient aussi de mentionner ici la découverte par les auteurs britanniques des facteurs Rhy et Rhz. Ils s'ajoutent à la nomenclature déjà connue et leur influence pathogénique semble identique. C'est pour cette raison que la discussion détaillée a été intentionnellement omise de ce rapport.

#### FACTEUR Hr

En 1941, d'autre part, Levine avait découvert une agglutinine atypique chez une femme Rh positive, mère d'un enfant atteint d'érythroblastose. Cet anticorps d'iso-immunisation réagissait indiscutablement avec tous les sangs de types rh, Rh<sub>0</sub>, Rh'' et Rh<sub>2</sub>. Cela démontrait l'existence d'un agglutinogène différent mais qui conservait plus d'une relation avec le facteur Rh. A cause de cela, on le denomma facteur Hr. Depuis il est devenu Hr' parce qu'on a trouvé un autre agglutinogène qui, lui, est présent dans tous les sangs de type rh, Rh<sub>0</sub>, Rh' et Rh<sub>1</sub>. Ce dernier agglutinogène fut appelé Hr''. Force est donc de conclure qu'il s'agit là d'antigènes partiels, toujours en coexistence avec certains agglutinogènes Rh. En érythroblastose, un enfant Hr positif, né d'une mère Hr négative, pourra présenter la maladie à cause de l'iso-immunisation maternelle résultant du retour du sang fœtal.

#### FACTEURS « A » ET « B »

Il n'est pas possible de clore la liste des cas où une mère Rh positive donne naissance à un enfant érythroblastosique sans mentionner l'influence éventuelle de l'iso-immunisation par les facteurs A et B. S. H. Polayes a publié six cas d'érythroblastose fœtale chez des enfants de groupe A nés de mères du groupe O. Dans chacun des cas, le dosage des agglutinines anti-A dans le sérum de la mère révélait un taux beaucoup plus élevé que celui que l'on rencontre habituellement. De même, Gruber, Litvak et Jacobi ont rencontré un cas d'érythroblastose due vraisemblablement à l'agglutinogène B.

On est en droit de se demander pourquoi l'incompatibilité A-B-O n'a pas été mise en cause plus fréquemment dans l'érythroblastose, puisque Wiener reconnaît aux divers antigènes du sang une certaine hiérarchie et qu'il place au tout premier plan ces facteurs A et B. Il incrimine ensuite le facteur Rh<sub>0</sub> et ses sous-groupes, le facteur Hr et, en dernier lieu, les facteurs M N et P qui ont une valeur quasi-négligeable. Le même auteur nous fournit l'explication suivante : les substances A et B sont présentes, non seulement dans les globules rouges, mais aussi dans la plupart des tissus, sous forme soluble dans l'alcool, ce qui assurerait aux globules rouges du fœtus une meilleure protection ; la réaction agglutinogène-agglutinine aurait lieu en de multiples endroits tissulaires mais pas dans le sang, contrairement à ce qui se passe dans les cas d'incompatibilité Rh. Wiener précise certaines de nos connaissances sur ce point, en disant que les agglutinines anti-A et anti-B sont polyvalentes et que, comme telles, elles traverseraient plus difficilement le placenta.

#### AUTRES CAUSES D'ÉRYTHROBLASTOSE

Tous les cas considérés jusqu'ici imputaient l'érythroblastose à une incompatibilité des sangs fœtal et maternel. Macklin et plusieurs autres auteurs sont d'avis que de multiples facteurs peuvent intervenir dans l'étiologie de la maladie. Ainsi, l'anoxémie pourrait produire une irritation des organes hématopoïétiques entraînant une érythroblastémie. Toutefois, que cette anoxémie puisse entraîner une anémie et un ictère franc, nous le croyons difficilement. Miller, Wilson et d'autres ont aussi signalé, chez plusieurs enfants nés de mères diabétiques, une formule sanguine contenant des globules rouges nucléés en nombre assez considérable. L'autopsie, dans quelques-uns de ces cas, a aussi révélé une hématopoïèse extramédullaire sans anémie et sans ictère. Cette dissociation symptomatique doit-elle être admise de point en point de telle sorte qu'il faille accorder à la formule sanguine une valeur absolue autorisant d'emblée le diagnostic d'érythroblastose, ou doit-elle faire rejeter ce diagnostic à cause de l'absence concomitante d'anémie hémolytique et d'ictère ? L'érythroblastémie est-elle une entité pathologique primitive ou secondaire ? L'anasarque fœto-placentaire, l'anémie hémolytique et

l'ictère, sont-ils les effets obligés d'une cause unique? Quelle est, dans ce domaine, l'influence de l'hérédo-syphilis, de l'ictère familial, de la septicémie ou de la toxémie gravidique? Quelles sont les relations entre ces états dits d'érythroblastose et l'ictère physiologique? Quelle est la part initiale du foie et des autres organes hématopoïétiques? Dans quelles limites ce facteur sanguin concourt-il à la tératologie? Autant de questions qui nécessiteront encore beaucoup de recherches, non seulement d'ordre biologique, mais aussi d'ordre clinique, à cause des conséquences thérapeutiques qu'elles entraîneront.

### CONCLUSIONS

Si obscures que soient les pathogénies invoquées, si incomplètes que puissent paraître les dernières acquisitions tant expérimentales que cliniques, l'importance de ce facteur sanguin s'affirme de jour en jour. Il s'impose à titre préventif et curatif et, dans le seul but de simplifier, il est difficile de mieux aborder cet aspect du problème qu'en se servant de la double situation\* que nous propose D. F. Cappell. D'après cet auteur britannique, les faits pratiques se ramènent toujours aux deux hypothèses suivantes :

- A) L'érythroblastose est à prévoir ;
- B) Elle est un fait accompli.

A) L'érythroblastose est à prévoir.

Cette prévision est surtout du ressort du médecin-accoucheur qui doit, assez tôt, envisager l'intervention possible du facteur Rh.

I. Ce facteur doit être recherché chez toute femme enceinte, avant le sixième mois de sa grossesse. S'il est présent, point n'est besoin d'en tenir compte, car l'érythroblastose dans ces cas est rarissime. S'il est absent, il faudra pratiquer la même recherche chez le père, afin d'établir s'il y a ou non incompatibilité Rh. Si cette incompatibilité existe, l'érythroblastose est possible.

II. En présence d'une érythroblastose possible, il faut, par les méthodes usuelles, rechercher les agglutinines anti-Rh dans le sérum de la mère. Cette recherche devra être faite à plusieurs reprises avec

dosage, car on sait qu'un accroissement du taux des agglutinines dans le sérum de la mère devient un plus fort indice de probabilité d'érythroblastose chez l'enfant. A ce propos, Cappell prétend qu'une phase de ralentissement ou d'arrêt, après le sixième mois, lorsqu'aura déjà été amorcé cet accroissement du taux, présage une plus grande gravité de la maladie (anasarque fœto-placentaire). Ce fait serait imputable à l'apparition des anticorps d'inhibition. Pour la clarté de ce qui va suivre, il a paru utile de rappeler les notions déjà connues, concernant la sensibilisation et l'immunisation. Ces phénomènes reposent tous sur le jeu d'un anticorps en présence d'un antigène. On l'a déjà vu, le facteur Rh joue le rôle de l'antigène, alors que l'agglutinine dans le sérum de la mère joue celui de l'anticorps. Tantôt, cette agglutinine est polyvalente et suffit par sa seule présence à provoquer la réaction recherchée ; tantôt elle est monovalente (anticorps d'inhibition) et suffit, dans les conditions ordinaires, à inhiber la réaction. Dans ce dernier cas, les globulines — puisque tout anticorps est une globuline modifiée — ont été absorbées par la globule rouge et paralysent ainsi le jeu antigène-anticorps, qui autrement devrait se manifester par l'agglutination. Toute recherche pour être complète devra donc avoir couvert cette éventualité possible.

La recherche des anticorps Rh chez la mère se fera donc au moyen des trois épreuves suivantes :

1. *Recherche des agglutinines polyvalentes.* On prépare une suspension à 2 p. cent de globules rouges Rh positifs de groupe O. Une goutte de cette suspension érythrocytaire est mélangée à une goutte de sérum de la mère, dans un tube de 8 cm de longueur et dont le calibre est 7 mm. Après une heure de chauffage dans un bain d'eau à 37°C., on centrifuge pendant une minute (500 r.p.m.). On agite légèrement le tube et on examine au faible grossissement du microscope. Si l'agglutination se produit, c'est qu'il y a présence d'agglutinine dans le sérum de la mère.

(Anticorps  
(Agglutinine maternelle)      +      (antigène  
(glob. rouges RH+)      = agglutination.

2. *Recherche des agglutinines d'inhibition.* « *Blocking test.* » Si l'épreuve précédente est négative, on ajoute au même mélange une goutte



de sérum anti-Rh de concentration connue. Après un second chauffage d'une heure à 37°C., on recherche de nouveau la réaction.

a) Si l'agglutination se produit, on conclut qu'il n'y a pas d'anticorps d'inhibition dans le sérum de la mère, et que la réaction est due à la rencontre sans obstacle de l'antigène présent dans le globule rouge Rh positif et de l'anticorps présent dans le sérum anti-Rh ajouté ;

b) Par contre, l'absence d'agglutination veut dire que le sérum maternel contient de ces agglutinines d'inhibition ou anticorps monovalents fixés sur les globules rouges en quantité suffisante pour inhiber l'action des agglutinines polyvalentes.

- a) Gl. rouges Rh+ } + Sérum de la mère  
(antigène) } ne contenant pas  
d'anticorps d'in-  
hibition } + Sérum anti-Rh  
ajouté (anticorps) = agglutination.
- b) Gl. rouges Rh+ } + Sérum de la mère  
(antigène) } contenant des an-  
ticorps d'inhibi-  
tion } + Sérum anti-Rh  
ajouté (anticorps) = absence d'ag-  
glutination.

3. Recherche des agglutinines monovalentes par un procédé encore plus fidèle. (Épreuve de révélation — *Developing test*.)

On a vu que les anticorps d'inhibition sont des globulines absorbées par les globules rouges Rh positifs. Cette intime liaison aux hématies résiste aux lavages ordinaires par des solutions salines. S. Haberman et J. M. Hill, ayant prévu ce fait, ont préparé un sérum antiglobuline qui aurait la propriété de déclencher l'agglutination des globules rouges ainsi sensibilisés, malgré cette adsorption intime.

On mélange une goutte du sérum de la mère à une goutte d'une suspension à 2% de globules rouges Rh positifs du groupe O. En l'absence d'agglutination, on lave à trois reprises les globules rouges, dans une solution saline au moyen du centrifuge afin de débarrasser ceux-ci des globulines non-adsorbées. Après le troisième lavage, une goutte de sérum antiglobuline est ajoutée aux globules rouges du sédiment. Ainsi en suspension, ces globules sont gardés à l'étuve à 37°C. pendant une heure. Après centrifugation d'une minute (500 tours à la minute), on recherche l'agglutination. L'existence d'une agglutination dans ces conditions ne peut vouloir dire qu'une chose : c'est que les globules rouges contenaient des globulines adsorbées (anticorps d'inhibi-



tion), les autres ayant été enlevées par les solutions salines de lavage, et ces globulines, au contact du sérum antiglobuline, ont permis à la réaction antigène-anticorps de se produire. Pour cette raison, les auteurs ont comparé cette réaction à celle de la révélation photographique. Ce procédé leur a servi à déceler avec plus de précision l'état d'iso-immunisation de la mère et d'établir une corrélation proportionnelle entre le taux des anticorps et la gravité de l'état pathologique.

Présence d'agglutination = sérum anti-globuline + gl. rouges avec globulines  
(anticorps) adsorbées (antigène).

Absence d'agglutination = sérum anti-globuline + gl. rouges sans globulines  
(anticorps) adsorbées (pas d'antigène).

III. Quels que soient les résultats fournis par cette enquête minutieuse, il faut savoir qu'elle n'a pas encore couvert toutes les causes d'érythroblastose. Il faudra se souvenir qu'une transfusion antérieure et presque oubliée pourra avoir servi de première étape de sensibilisation, en dehors de toute grossesse.

La notion d'un enfant érythroblastosique ne comporte pas toujours un fait de succession. Cet enfant aura parfois été érythroblastosique parce que son père était Rh positif hétérozygote et il aurait immunisé sa mère de façon définitive, au point que toutes les réactions de dépistage seront toujours positives, mais en vertu de ce même hétérozygotisme les autres enfants pourront être indemnes d'érythroblastose. Comme on le constate, il sera parfois très difficile, pour ne pas dire impossible, de prévoir l'éventualité érythroblastosique dans ces cas, et ce, en toute connaissance de cause. A l'heure actuelle, il existe fort peu de moyens d'établir l'homo- ou l'hétérozygotisme du père ; tout au plus, peut-on se contenter de méthodes indirectes, comme l'établissement du caractère Rh des frères, sœurs et oncles. Le dépistage par l'établissement du facteur Hr est encore trop peu répandu en pratique et il ne nous a pas paru opportun d'en présenter l'étude détaillée.

Même si on peut soupçonner une érythroblastose chez un fœtus, on ne peut pas, à l'heure actuelle, en modifier l'évolution. Plusieurs auteurs dont Bloxson, Potter, Leonard et Wiener ont proposé de nombreux moyens, mais aucun de ces moyens n'a encore reçu la consécration du temps et de l'efficacité.

Que penser de l'accouchement provoqué avant terme? Certains auteurs le préconisent ; d'autres en sont moins enthousiastes. Un premier doute existe : on ne sait que rarement de façon absolue si l'enfant à naître aura la maladie. D'autre part, l'ignorance du début des troubles rend odieusement arbitraire la date de l'intervention. A tout considérer, est-ce que le fait d'une prématurité provoquée ne comporte pas des risques trop grands pour un avantage aussi incertain? Page, Hunt et Lucia affirment que si les agglutinines anti-Rh sont présentes dans le sérum de la mère à la vingt-quatrième semaine de sa grossesse, l'interruption de celle-ci, à n'importe quelle étape, n'aidera aucunement l'enfant. Après la vingt-quatrième semaine, si on peut saisir le moment précis où les anticorps Rh font leur apparition dans le sang de la mère, il pourrait être avantageux d'intervenir, huit à dix semaines après, et l'enfant aurait des chances de naître indemne. Dans l'état actuel de nos connaissances sur le facteur Rh, l'interruption de la grossesse ne nous semble pas un moyen efficace et la certitude du diagnostic est encore trop aléatoire pour autoriser une manœuvre aussi radicale.

B) L'érythroblastose est un fait accompli. Trois cas peuvent se présenter.

1. L'enfant naît atteint d'une maladie qui avait été prévue. Dans ces cas, les manifestations cliniques et la formule sanguine tranchent le diagnostic.

2. La maladie apparaît chez un enfant issu d'une mère Rh positive. Il faut alors songer aux autres causes de l'érythroblastose. La détermination plus précise du facteur Rh de la mère et de l'enfant au moyen des trois sérums (Rhr, Rh' et Rh''), de même que le dosage des agglutinines dans le sérum de la mère au moyen de chacun de ces trois anticorps nous donneront la clé du diagnostic, s'il s'agit d'une incompatibilité due aux sous-groupes du facteur Rh. De même, la détermination du facteur Hr chez la mère et l'enfant nous renseignera sur l'éventualité possible d'une incompatibilité Hr. Enfin, il faudra songer à l'incompatibilité A-B-O. La détermination des groupements sanguins de la mère et de l'enfant orienteront notre diagnostic. L'érythroblastose, en ces cas, pourrait être due à une surélévation du taux sanguin en agglutinines anti-A et

anti-B provoquée par une transfusion antérieure ou par l'injection de sérum de cheval (antitoxines). Cet apport de sang nouveau qui contiendrait des iso-agglutinines anti-A et anti-B viendrait s'ajouter aux agglutinines préexistantes et sensibiliser davantage l'individu vis-à-vis des facteurs identiques. En pratique, Tisdall et Garland préconisent, pour toute transfusion, l'utilisation d'un sang dont la teneur en agglutinines anti-A et anti-B est inférieure à 200 unités.

3. L'érythroblastose peut enfin apparaître chez un enfant naissant d'une mère chez qui les épreuves d'usage n'ont pas été pratiquées. L'état clinique de l'enfant corroboré par une formule sanguine confirmera la nécessité de rechercher le facteur Rh chez lui et chez sa mère. La présence des agglutinines dans le sérum de la mère dissipera tous les doutes.

Haberman et Hill ont appliqué l'épreuve de révélation au diagnostic de l'érythroblastose. On fait une suspension des globules rouges de l'enfant dans une solution saline et on les lave à trois reprises, afin d'en séparer les globulines non-absorbées. On en fait ensuite une suspension à 2 p. cent et on mélange une goutte de cette suspension à une goutte de sérum antiglobuline. Après chauffage et centrifugation, on recherche la réaction. L'agglutination indique que les globules rouges de l'enfant ont adsorbé *in vivo* les agglutinines d'inhibition de provenance maternelle.

#### TRAITEMENT

Le diagnostic posé, comment traiter l'érythroblastose? Jusqu'à présent, le traitement unique, c'est celui des transfusions répétées.

##### 1. Quand est indiquée la transfusion?

S'il n'y a pas d'anémie, bien des auteurs soutiennent que la transfusion est inutile. Quelques-uns même préconisent de faire une formule sanguine toutes les douze heures, afin de suivre la chute éventuelle des globules rouges et de l'hémoglobine.

Pour Wiener, la transfusion ne serait indiquée que lorsque l'hémoglobine atteindrait un taux inférieur à 80 p. cent. Selon Potter, le même

abaissement de l'hémoglobininémie serait requis avec un chiffre de globules rouges inférieur à 3,500,000.

Léonard se montre un peu plus conservateur en préconisant, même en l'absence d'anémie, des injections de plasma qui aideraient l'enfant. Il a recours aussi à de petites transfusions de sang Rh négatif, lorsque l'état clinique de l'enfant présente quelque gravité, sans atteinte de la formule sanguine.

*Quantité de sang.* Certains auteurs recommandent des doses variant entre 100 et 150 c.c. ; Potter fixe la quantité à 10 c.c. de sang par livre de poids.

Wallerstein préconise l'administration intraveineuse de 100 c.c. de sang de plus que la quantité qu'il retire extemporanément du sinus longitudinal. Si audacieuse que soit cette méthode, elle ne s'est pas révélée supérieure aux autres et elle expose à des accidents sérieux.

## *2. Quel sang faut-il donner ?*

La plupart des auteurs préconisent l'utilisation du sang Rh négatif de groupe O pour ces transfusions, à cause de l'absence des agglutinogènes spécifiques dans ses globules rouges. Par contre, Darrow et d'autres emploient indifféremment le sang Rh positif et le sang Rh négatif. Léonard, se basant sur son expérience de cinquante-cinq cas d'érythroblastose, soutient que les sangs Rh positifs et Rh négatifs ont le même effet « immédiat » sur la formule sanguine et l'état clinique, mais que le sang Rh négatif donnerait lieu à moins de réactions et assurerait la prolongation de la hausse de l'hémoglobine. A toutes fins pratiques, il nous semble préférable de toujours donner à l'enfant un sang Rh négatif, compte tenu de toutes les autres exigences hématologiques pertinentes à une transfusion.

## THÉRAPEUTIQUE ACCESSOIRE

Il faut, dans ces cas, proscrire l'allaitement maternel, car le lait maternel prolongerait à un moindre degré l'influence pathologique du facteur sanguin. Il est bon de maintenir élevé, le taux de la prothrombine à l'aide de la vitamine K et d'avoir recours au traitement antianémique habituel.

## PRONOSTIC

L'anasarque fœto-placentaire résiste à ce traitement alors que l'anémie est curable dans tous les cas (Litchfield). Il faut faire une réserve pour l'ictère ; sa guérison est possible dans 75 p. cent des cas, à condition qu'il ne s'agisse pas de kernictère. Cette dernière éventualité comporte des lésions qui apparaîtront au cours du développement de l'enfant sous forme de séquelles neurologiques ou psychiques.

## BIBLIOGRAPHIE

1. BERTRAND, A., *Union médicale du Canada*, **74** : 1360, 1945.
2. BERTRAND, A., *Union médicale du Canada*, **75** : 1384, 1946.
3. BLOXSOM, A., *Am. J. of Dis. of Children*, **72** : 320, 1946.
4. BOUTON, S. M., *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, **82** : 742, 1946.
5. BROWN, H. R. et LEVINE, P., *Journal of Pediatrics*, **23** : 290, 1943.
6. CAPPELL, D. F., *British Medical Journal*, **4477** : 601, 1946.
7. CAPPELL, D. F., *British Medical Journal*, **4478** : 641, 1946.
8. CATHALA, J., *Encyclopédie médico-chirurgicale F.*, **13006** : 1, 1937.
9. DARROW, R. R., CHAPIN, J., *Am. J. of Dis. of Children*, **73** : 257, 1947.
10. DOCTER, J. M., *Journal of Pediatrics*, **27** : 327, 1945.
11. FALLON, M., *Journal of Pediatrics*, **23** : 720, 1943.
12. GRUBER, LITVAK, JACOBI, *Journal of Pediatrics*, **29** : 518, 1946.
13. HABERMAN, S. et HILL, J. M., *International Medical Digest*, **49** : 260, 1946.
14. KING, E. L. et DAVENPORT, J. W., *Am. J. of Obst. and Gynec.*, **52** : 917, 1946.
15. LEONARD, M., *Journal of Pediatrics*, **27** : 249, 1945.
16. LEVINE, P., *Journal of Pediatrics*, **23** : 656, 1943.
17. LITCHFIELD, *Journal of Pediatrics*, **27** : 353, 1945.
18. MACKLIN, M. T., *Am. J. of Dis. of Children*, **67** : 445, 1944.
19. MILLER, H. C. et WILSON, H. M., *Journal of Pediatrics*, **23** : 251, 1943.
20. MILLER, H. C. et collaborateurs, *Journal of Pediatrics*, **24** : 603, 1944.

21. MOUDRAGON MEJIA, H., *International Med. Digest*, **49** : 296, 1946.
22. PAGE, E. W., HUNT, M., LUCIA, S. P., *Am. J. of Obst. and Gynec.*, **62** : 794, 1946.
23. PHILPOTT, N. W., LATOUR, J. P. A., VAN DORSSER, G. J. E., *Am. J. of Obst. and Gynecology*, **52** : 926, 1946.
24. POLAYES, S. H., *Am. Journal of Dis. of Children*, **69** : 99, 1945.
25. POTTER, E. L., *Am. Journal of Dis. of Children*, **68** : 32, 1944.
26. POTTER, E. L., *J. of Pediatrics*, **24** : 449, 1944.
27. THALHIMER, W., *J. of Pediatrics*, **23** : 714, 1943.
28. TISDALL, L. H., GARLAND, D. M., WIENER, A. S., *J. of Lab. and Clin. Med.*, **31** : 437, 1946.
29. UNGER, L. J., *J. of Lab. and Clin. Med.*, **31** : 793, 1946.
30. VAUGHAN, J., *J. of Pediatrics*, **29** : 462, 1946.
31. WALLERSTEIN, H., *Science*, **103** : 583, 1946.
32. WALSH, R. J., *Am. J. of Dis. of Children*, **71** : 80, 1946.
33. WIENER, A. S., *J.A.M.A.*, **127** : 294, 1945.
34. WIENER, A. S., *J. of Lab. and Clin. Med.*, **31** : 575, 1946.
35. WIENER, A. S., *Journal of Pediatrics*, **29** : 498, 1946.
36. WIENER, A. S., *Am. J. of Dis. of Children*, **71** : 14, 1946.

#### QUESTIONS

*Docteur Lapointe :*

Y a-t-il un pourcentage d'érythroblastes au delà duquel l'érythroblastose existe ?

*Le docteur Bastarache répond :*

Nous avons vu que l'hémogramme de l'enfant normal révèle un taux de 0.2 p. cent de globules rouges nucléés (Wintrobe). La présence dans le sang d'érythroblastes à un pourcentage supérieur à ce chiffre témoigne d'une irritation des organes hématopoïétiques. Cette anomalie peut donc exister dans plusieurs états pathologiques autres que l'érythroblastose fœtale, bien que, dans cette dernière maladie, elle soit généralement plus marquée. D'après Sanford, lorsque le nombre des hématies nucléées dépasse 5,000 par millimètre cube, il s'agit, presque toujours,

d'érythroblastose. A toute fin pratique, la formule sanguine, à elle seule, ne suffit pas pour poser le diagnostic d'une érythroblastose fœtale par incompatibilité sanguine.

*Docteur Décène :*

- 1° Un prématuré peut-il présenter une érythroblastose ?
- 2° Jusqu'à quelle date peut apparaître une érythroblastose ? Se peut-il qu'elle n'apparaisse qu'au cours du troisième mois ?

*Le docteur Bastarache répond :*

1° Un prématuré peut présenter une érythroblastose. Dans le cas d'un premier-né, ce fait se rencontre très rarement, à moins que la mère n'ait été immunisée contre le facteur Rh par une transfusion antérieure. Dans le cas d'un second ou d'un troisième enfant, l'iso-immunisation de la mère est souvent la cause de la prématuration aussi bien que celle de l'érythroblastose.

2° En règle générale, l'enfant naît érythroblastosique ou il le devient, dans les vingt-quatre ou quarante-huit heures qui suivent sa naissance. Toutefois, dans certains cas, le diagnostic peut nous échapper, à cause de l'atténuation des symptômes, jusqu'à ce que la moelle osseuse, épuisée, ne puisse plus réparer le déficit hématique ; l'anémie se manifeste alors. Ce cas se présenterait surtout chez les enfants nourris au lait maternel, celui-ci entretenant l'incompatibilité.

*Le docteur Fortier :*

1° Ne peut-on pas considérer l'existence de très nombreux érythroblastos dans le sang et l'ictère nucléaire comme deux manifestations d'un même processus morbide, mais de gravité différente ?

2° Doit-on encore, aujourd'hui, considérer l'anémie hémolytique du nouveau-né et l'érythroblastose fœtale comme deux entités nosologiques distinctes ?

*Le docteur Bastarache répond :*

1° L'infiltration ictérique des noyaux gris centraux, ou kernictère, serait, d'après certains auteurs, une manifestation pathologique exclusive

à l'érythroblastose fœtale. C'est un état grave, à cause surtout de la possibilité, à longue échéance, de séquelles neurologiques et psychiques. Darrow et Chapin affirment qu'il n'y a aucune relation entre le taux des érythroblastes dans le sang circulant et l'éventualité du kernictère.

2° Pour le moment, il est difficile de répondre d'une façon absolue. D'après la théorie de Levine, l'hémolyse serait le phénomène pathologique initial dans l'érythroblastose fœtale. C'est pourquoi nombre d'auteurs ont voulu remplacer le terme *érythroblastosis fatalis* par celui de *hemolytic disease of the newborn*. Il n'en reste pas moins vrai, du moins théoriquement, que d'autres causes peuvent être responsables d'anémie hémolytique chez le nouveau-né.

---



# MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

---

## ÉTUDES

### ET RECHERCHES SUR LES MÉTABOLISMES DES VITAMINE « A » ET CAROTÈNE, VITAMINE « C » VITAMINE « PP » (1)

par

Jean MARCHE

*Médecin assistant du Centre de recherches de l'Hôpital Foch, de Paris*

---

## CHAPITRE II

### I — DOSAGE —

#### TAUX NORMAUX — VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES INFLUENCE DE L'INVITAMINATION

La présence de vitamine A dans le sang circulant a été signalée pour la première fois en 1931 par Karrer, von Euler, Helistrom et Rydbom. Les années suivantes, de très nombreuses recherches ont permis la mise au point de plusieurs méthodes de dosage et apporté des précisions sur les variations normales et pathologiques de la vitaminiémie. Ce sont surtout les auteurs scandinaves et anglo-saxons qui se sont attachés

---

(1) Cf. *Laval Médical*, 13 : 624, (mai) 1948.

initialement à l'étude de cette question. Toutefois, en France, les travaux du professeur Chevallier et de ses élèves Y. Choron et P. Dubouloz en particulier, ont contribué de façon importante au progrès de nos connaissances dans ce chapitre de la vitaminologie. Ces chercheurs ont mis au point une excellente méthode de dosage de la vitamine A :

— l'hémovitamine, alcool libre qui se trouve dans le plasma et se présente comme la forme biologiquement active ;

— l'hépatovitamine, ester de la forme précédente, qui se trouve dans les organes et spécialement dans le foie, constituant la forme sous laquelle la vitamine est mise en réserve.

Les études expérimentales et cliniques du professeur Chevallier ont également précisé les corrélations hépato-sanguines et les variations physio-pathologiques concernant ce facteur vitaminique. Pour notre part, avec MM. Gounelle, Raoul et Vallette, nous avons très largement utilisé le dosage de la vitaminémie chez l'homme. Plusieurs centaines de déterminations effectuées avec la méthode de Raoul et Janot (500b) nous ont fourni une riche documentation que nous utiliserons au cours de ce travail. La plupart de nos investigations ont été conduites au cours des années de guerre et par le fait même, de carence. Il importe donc de préciser, pour commencer, quelles sont les valeurs de la vitaminémie A que l'on considère comme « normales » (c'est-à-dire chez un sujet bien portant et correctement alimenté) et quelles en sont les variations physiologiques.

### I. MÉTHODES DE DOSAGE

Il n'est pas question, pour nous, de faire une étude critique et descriptive des méthodes de dosage de la vitamine A et du carotène (1). Rappelons seulement que deux méthodes sont utilisées :

1° *La méthode spectrophotométrique* dans l'ultraviolet, où l'on mesure l'intensité de l'absorption sélective de la vitamine A à 328  $\lambda$ . Cette

(1) Tous les détails techniques sont indiqués dans l'ouvrage de P. Meunier et Y. Raoul : *Le diagnostic chimique des avitaminoses. Techniques actuelles*. Masson et Cie, Paris.

méthode élaborée par MM. A. Chevallier et Dubouloz (88) ne dose que la vitamine A, nécessite un appareillage de spectrographie coûteux et une très grande précision opératoire, car elle opère par différence de grandeurs assez voisines et de valeurs absolues faibles.

2° *La méthode colorimétrique basée sur la réaction de Carr et Price*, où l'on mesure l'intensité de la coloration bleue, fournie par la solution saturée de trichlorure d'antimoine dans le chloroforme (réactif électif des caroténoïdes). Cette méthode, qui permet le dosage simultané de la vitamine A et des caroténoïdes, est la plus généralement adoptée.

Nombre d'auteurs étrangers utilisent la technique décrite par Van Eekelen, Wolff et Emmerie (179). On évalue d'abord, au moyen du colorimètre de Lovibond, la quantité de carotène sur l'extrait éthéré du sérum ; puis, sur ce même extrait, on pratique la réaction de Carr et Price qui donne une coloration bleue (évaluée aussi au moyen du colorimètre de Lovibond) où entrent en ligne de compte à la fois la vitamine A et les caroténoïdes. Il est alors possible de déduire le premier dosage du second et d'évaluer ainsi la vitamine A. On peut reprocher à cette technique de faire intervenir deux dosages sur des quantités extrêmement petites.

En France, on utilise généralement la technique proposée par Y. Raoul et MM. Janot (500b). Le principal reproche adressé aux méthodes chimiques basées sur la réaction de Carr et Price est son manque de spécificité (tous les caroténoïdes la donnent), mais les travaux de P. Meunier et Y. Raoul ont montré qu'à l'aide d'un procédé cinétique, on pouvait obtenir un aspect caractéristique du pigment étudié (414b). C'est ainsi qu'en présence d'une certaine quantité d'anhydride acétique, seule la vitamine A donne une courbe rapidement descendante, le carotène se traduisant par un plateau. L'exécution de la réaction sur l'insaponifiable du plasma et son enregistrement au moyen de l'électromètre de P. Meunier sont aussi de bonnes garanties de précision. Étudiant comparativement le dosage de la vitamine A par la réaction de Carr et Price et la spectrographie dans l'ultraviolet, P. Meunier et Y. Raoul (414) concluent que les deux méthodes conduisent à des résultats comparables dans la très grande majorité des cas ; le seul intérêt de la spectrographie est de fournir d'intéressants renseignements sur les

produits de destruction de la vitamine A sur les stérols et sur le vitamine A dite cyclisée.

Toutes les méthodes de dosage déterminent la *vitamine A du plasma*. En effet, dans le sang, la vitamine A ne saurait être considérée comme un constituant, mais plutôt comme une substance de passage, transitant dans le plasma. En conséquence, chaque fois que nous parlerons de vitaminémie A ou d'hémovitamine A, nous n'aurons en vue que la *charge plasmatique*.

## II. TAUX NORMAUX

Est-il possible de fixer un taux normal à la vitaminémie A? Nous répondrons par l'affirmative, en faisant d'emblée certaines réserves que nous nous proposons de développer dans la suite de notre exposé.

En effet, de très nombreux travaux et nos propres recherches prouvent indiscutablement qu'*en période d'alimentation normale, chez un sujet en bonne santé, la vitaminémie A est supérieure à 100 unités internationales pour 100 c.c. de plasma* (1).

Il nous suffira d'indiquer les valeurs trouvées en différents pays, par des chercheurs utilisant des méthodes de dosage quelque peu différentes pour s'en convaincre (tableau I).

On ne saurait cependant fixer le taux normal avec une plus grande précision. En effet, nous montrerons, dans un prochain chapitre, que la vitaminémie n'est pas d'une grande fixité et que la richesse de l'alimentation en facteur A et, à un moindre degré, en carotène, l'influence considérablement. Ainsi, un même sujet pourra avoir une vitaminémie oscillant entre 100 et 150 unités internationales d'un jour à l'autre et la vitaminémie normale d'un citoyen français, recevant une bonne alimentation se chiffrera autour de 100 unités internationales alors que celle d'un éleveur danois, grand consommateur de produits laitiers, se situera habituellement autour de 200 unités internationales. Il faut tenir

(1) *Unités de vitamine A et de carotène.* — L'unité internationale de vitamine A, définie par la S.D.N. en 1934, est une unité biologique; elle correspond à l'activité physiologique de 0,6  $\gamma$  de  $\beta$  carotène. En réalité, la plupart des auteurs trouvent que la vitamine A possède une activité deux à deux fois et demie plus grande que celle du  $\beta$  carotène, ce qui donne pour le poids de vitamine A correspondant à l'unité internationale environ 0,3  $\gamma$ . En pratique, on pourra donc admettre comme facteur de conversion: 1  $\gamma$  = 3 unités internationales.

compte également des fluctuations saisonnières sur lesquelles nous reviendrons. En conséquence, et c'est à notre sens une notion fondamentale, que nous préciserons bientôt, *la vitaminémie doit être interprétée moins en fonction de sa valeur absolue que de la zone où elle se situe.*

TABLEAU I

*Valeurs de la vitaminémie A enregistrées dans différents pays, chez des sujets en bonne santé et normalement alimentés.*

AUTEURS	VITAMINE A (unités internationales p. 100 c.c. de sérum)
Chevallier (France, 1939-1940).....	90 à 150
Stepp et Wendt (Allemagne, 1939).....	90 à 120
Thiele et Scherf (Allemagne, 1939).....	100 à 150
Lindqvist (Norvège, 1938).....	200
Yudkin (Angleterre, 1943).....	70 à 160
Hoch (Angleterre, 1943).....	100
Haig et Patek (U.S.A., 1943).....	198 (moyenne)
Popper et Steigmann (U.S.A., 1943).....	138 (moyenne)

### III. LES VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES DE LA VITAMINÉMIE A

La vitaminémie A, chez chaque individu, se situe dans une certaine zone ; il n'est pas possible, cependant, de la considérer comme une constante sanguine, car elle présente normalement et spontanément des fluctuations assez importantes. L'alimentation ne l'influence que progressivement, comme en font foi les variations saisonnières qu'il est habituel d'observer. Seule une invitamination massive paraît capable de la modifier, d'ailleurs transitoirement. En effet, comme nous l'avons précédemment souligné, la vitamine A, absorbée par l'intestin est rapidement dirigée sur le foie qui la stocke et la distribue selon les besoins, sous l'influence d'un mécanisme neuro-humoral assez complexe.

*Variations spontanées*

Selon l'opinion la plus répandue, la vitaminémie A est d'une remarquable fixité. Sans doute faut-il distinguer, comme pour tous les dosages de vitamines dans le sang : d'une part, la *vitaminémie de transit*, fugace et d'un intérêt modéré, en rapport avec les ingesta des heures précédentes ; d'autre part, la *vitaminémie de fond*, stable, obtenue après un jeûne d'au moins douze heures. C'est elle que nous allons étudier car, pour MM. A. Chevallier et Choron (91), ainsi que pour Wolff et Emmerie (627), elle correspondrait assez exactement aux réserves de l'organisme et plus spécialement à la teneur du foie en hépatovitamine. Comme nous le verrons, cette conception n'est plus admise unanimement et l'on tend à considérer la vitaminémie A comme dépendant, non seulement de la richesse des réserves hépatiques, mais aussi d'un mécanisme régulateur délicat.

Faut-il donc admettre, avec le professeur Chevallier, qu'en pratiquant le dosage après 15 heures de jeûne, on peut évaluer la vitaminémie constitutive, qui correspond aux réserves de l'organisme et ne subit que de faibles fluctuations ? Autrement dit, en multipliant les dosages à peu d'intervalles, retrouve-t-on toujours des chiffres très voisins ?

Les recherches anciennes de Lindqvist (379), celles plus récentes de May, Blackfan, MacCreary et Allen (405), de Getz et Kørner (213b), de Popper et Steigmann (489) plaident dans ce sens, et l'opinion d'un certain nombre de spécialistes, en accord avec celle du professeur Chevallier, se trouve ainsi exprimée dans une des plus récentes publications de Popper et Steigmann : « Dans les conditions physiologiques et avec une alimentation moyenne, le taux de la vitamine A dans le sang reste pratiquement constant dans la journée et plusieurs jours consécutifs. »

Les premières recherches sur cette question sont celles de Lindqvist qui, à la suite des travaux de Forsgren sur le rythme du fonctionnement hépatique au cours des 24 heures, s'était demandé s'il ne se produisait pas des variations de la vitaminémie A au cours du nyctémère, étant donné le rôle essentiel du foie dans son métabolisme. Dans cinq cas, chez des sujets bien portants et recevant leur alimentation normale, Lindqvist répéta les dosages de 2 heures en 2 heures, de 8 heures du

TABEAU II

Variations de la vitaminiémie A et du carotène au cours des 24 heures dans les conditions normales d'alimentation (d'après Lindqvist).

SUJETS	8 HEURES		10 HEURES		12 HEURES		14 HEURES		16 HEURES		18 HEURES	
	CARO-TÈNE	VITA-MINE « A »	CARO-TÈNE	VITA-MINE « A »	CARO-TÈNE	VITA-MINE « A »	CARO-TÈNE	VITA-MINE « A »	CARO-TÈNE	VITA-MINE « A »	CARO-TÈNE	VITA-MINE « A »
I.....	112	295	114	285	111	269	113	286	111	287	114	285
II.....	57	224	54	218	57	231	56	218	57	222	57	217
III.....	59	209	57	217	56	205	57	210	56	205	55	197
IV.....	63	233	64	247	62	234	62	242	62	228	62	228
V.....	52	226	51	213	54	225	51	220	51	198	51	200

Nota. Le carotène est exprimé en  $\gamma$  et la vitamine A en unités internationales pour 100 c.c. de plasma.

matin à 18 heures. Les chiffres que nous lui empruntons (tableau II) démontrent incontestablement la relative fixité de la vitaminémie au cours de la journée chez les sujets étudiés.

Nous pourrions donner de nombreux autres exemples qui, tous, confirment ce fait. Plus récemment, Popper et Steigmann (489), répétant les dosages quatre fois en 24 heures chez 25 sujets et de quatre à douze fois pendant des périodes de 7 à 18 jours chez 7 autres sujets, n'enregistrent que peu de fluctuations.

Cependant, au cours de nos investigations qui réunissent actuellement plusieurs centaines de dosages de vitamine A et de carotène, nous avons vu fréquemment cette règle en défaut et, dans un récent mémoire sur la vitamine A, nous avons rapporté de nombreux cas où de brusques fluctuations de la vitamine A s'offraient à notre observation, non seulement d'un jour à l'autre, mais même d'un moment à l'autre. Nous opérons cependant à jeun, loin du précédent repas, dans les conditions fixées par M. A. Chevallier, chez des sujets soumis à un régime relativement fixe et ne comportant d'ailleurs qu'un faible apport de vitamine A.

*Les variations d'un jour à l'autre.* Elles ont été signalées par MM. Gounelle, Gerbeaux et Raoul (224) à l'occasion d'une enquête sur laquelle nous reviendrons. Personnellement, nous avons pratiqué chez des témoins, un certain nombre de dosages, soit à un jour, soit à deux jours d'intervalle, le matin à 9 heures 30, le sujet étant à un régime fixé et à jeun depuis la veille au soir. Au cours de cette expérience dont nous rapportons les résultats (tableau III), les dosages de vitamine A ont été surveillés avec une grande rigueur, et aucune faute de technique ne peut être incriminée.

Si, dans certains cas, la vitaminémie est d'une remarquable fixité (cas I, IV et VI), elle subit d'importantes fluctuations dans d'autres.

Ultérieurement, nous avons observé ces variations avec une certaine fréquence au cours d'essais effectués au hasard de nos enquêtes. Tout récemment, avec M. Raoul, nous avons multiplié les dosages en double et triple et nous avons comparé des résultats fournis par notre méthode avec ceux donnés par la méthode chimique de Yudkin (638), très utilisée dans les pays anglo-saxons. Nous n'avons pu que confirmer l'existence de ces variations d'un jour à l'autre. Nous rappellerons que les recherches



antérieures de P. Meunier et Y. Raoul (414) avaient montré l'identité des résultats obtenus au moyen des méthodes chimiques et physiques. Il est donc difficile d'admettre un défaut de la méthode de dosage à l'origine des faits que nous avons constatés.

TABLEAU III

*Variations de la vitaminémie d'un jour à l'autre.*

CAS	JOUR	VITAMINE A (unités internationales p. 100 c.c. de plasma)	CAROTÈNE ( $\gamma$ p. 100 c.c. de plasma)
I.....	1er jour	63	27
	2 jours après	60	29,6
II.....	1er jour	74	20,4
	2e jour	23	40
	3e jour	6	26
III.....	1er jour	56	72,65
	2e jour	44	76,20
	3e jour	15	68
IV.....	1er jour	93	39
	2 jours après	108	47,5
V.....	2e jour	10	21,3
	2 jours après	32	50
VI.....	1er jour	150	64
	2e jour	150	62
VII.....	1er jour	59	142
	2e jour	38	103
VIII.....	1er jour	83	114
	2e jour	68,5	110

*Les variations d'une heure à l'autre.* Elles peuvent être notables ainsi que nous avons pu nous en rendre compte chez deux des trois sujets laissés à jeun et soumis à deux ou trois investigations au cours d'une matinée (tableau IV).

*Les variations d'un bras à l'autre.* Enfin, chez deux sujets, nous avons prélevé du sang au bras droit, puis immédiatement après au bras

gauche. L'un d'eux montre une différence importante entre les deux dosages (tableau V).

TABLEAU IV

*Variations de la vitaminémie A d'une heure à l'autre.*

CAS	HEURE	VITAMINE A (unités internationales p. 100 c.c. de plasma)	CAROTÈNE ( $\gamma$ p. 100 c.c. de plasma)
IX.....	9 h. 30	51	23
	10 h. 30	47	14
VI.....	9 h. 30	150	64
	10 h. 30	96	56
	12 h. 30	120	76
VIII.....	9 h. 30	83	114
	12 h. 30	107	110

TABLEAU V

*Variations de la vitaminémie A d'un bras à l'autre.*

CAS	BRAS	VITAMINE A (unités internationales p. 100 c.c. de plasma)	CAROTÈNE (p. 100 c.c. de plasma)
X.....	droit	100,5	75,4
	gauche	93,5	79
XI.....	droit	52,5	98
	gauche	96,6	104

*Que conclure de nos constatations ?*

En analysant les faits de plus près, nous estimons que nos constatations n'ont rien de surprenant et qu'elles ne sont pas en contradiction avec les données classiques. Un certain nombre de remarques sont nécessaires pour justifier ce point de vue :

a) Nous ne mettons pas en cause le dosage et nous considérons ces variations comme un fait acquis, indiscutable. Elles ont d'ailleurs été signalées par Wendt (602) et, en Belgique, par Lambrecht, Deco et Clemens (354) ; dans un travail que nous regrettons de n'avoir pu nous procurer, Pett et Lipkind (465) ont noté aussi d'importantes fluctuations de la vitamine A dans le sang au cours de la journée, parlant même d'un « rythme diurne ».

b) Nous reconnaissons très volontiers que, dans un très grand nombre de cas, l'hémovitamine A est remarquablement fixe au cours de la journée et d'un jour à l'autre, les fluctuations représentant un fait plutôt anormal.

c) Nous considérons cependant ces fluctuations comme parfaitement explicables. La labilité de la réserve hépatique, dont la vitaminémie est normalement le reflet, a été parfaitement mise en évidence par le professeur Chevallier et ses collaborateurs. *L'influence des facteurs humoraux et nerveux sur le métabolisme de la vitamine A est peu discutable.* Nous ne ferons que rappeler l'action du choc opératoire (Vinet, Plessier et Raoul), de l'anesthésie (A. Chevallier), de l'alcool (Clausen, Breese et MacCoord), de l'excitation du splanchnique (A. Chevallier et Malmejac) sur la charge hépatique et la vitaminémie. Personnellement, nous avons noté, à plusieurs reprises, des variations des taux d'hémovitaminémie après injection d'adrénaline et nous nous demandons si l'émotion, à elle seule, n'est pas capable de provoquer une variation brusque de la vitaminémie.

Enfin, l'influence de certaines maladies sur la vitaminémie (pneumonies, hépatites aiguës) qui s'exerce brusquement et sans que les réserves hépatiques soient épuisées (Lindqvist, Popper et Steigmann) démontre que la vitaminémie A n'est pas une constante « statique » reflétant uniquement les taux hépatiques et qu'elle est soumise à un mécanisme régulateur dont l'action peut la modifier brusquement.

La connaissance de ces nombreux facteurs, sans parler de ceux que nous révéleront probablement de nouvelles recherches, met en évidence la complexité du métabolisme de la vitamine A dans l'organisme et explique l'instabilité de la vitaminémie que nous avons observée dans certains cas.

d) En effet, et c'est là, à notre avis, un point d'une extrême importance, *cette instabilité ne s'observe que dans certains cas*. Nous avons remarqué, dès le début de nos recherches, que les vitaminémies élevées, dépassant largement 100 unités internationales p. 100 c.c. de plasma d'une façon habituelle ne subissaient que de faibles fluctuations. Chez un sujet en parfaite santé et recevant un riche apport de vitamine A, nous trouverons, par exemple, une vitaminémie dont les valeurs varieront entre 150 et 175 unités internationales p. 100 c.c. de plasma au cours des 24 heures et d'un jour à l'autre. Il s'agit de faibles fluctuations situées dans une zone définie, ne mettant pas en cause la signification du dosage. Des variations du même ordre se retrouvent d'ailleurs dans les publications étrangères et il suffit de considérer les chiffres de Lindqvist (tableau II) pour juger de leur réalité.

Par contre, le point sur lequel nous voulons insister est le suivant : *les variations notables de la vitaminémie A ne s'observent guère que chez des malades ou des carencés, c'est-à-dire chez des sujets ayant des taux sanguins anormalement bas*.

Étant donné que nous avons entrepris nos investigations concernant le métabolisme de la vitamine A en 1940 et que nous les avons fait porter d'une façon toute spéciale sur les hépatiques et sur les sujets sous-alimentés, on s'explique que nous ayons trouvé un grand nombre de valeurs basses et de fréquentes variations. D'une façon générale, nous avons remarqué que les vitaminémies élevées, normales, voisines de 150 unités internationales ‰, et les vitaminémies les plus basses, très pathologiques, inférieures à 40 unités internationales ‰, étaient celles qui subissaient le moins de fluctuations et permettaient des conclusions fermes sur l'état de vitaminisation du sujet. Par contre, c'est dans les intermédiaires (entre 40 et 120 unités internationales ‰) que nous avons noté d'anormales variations avec la plus grande fréquence.

En tenant compte de cette remarque, on s'explique facilement que M. A. Chevallier, en France, mais en temps de paix, ainsi que les auteurs scandinaves et anglo-saxons, aient considéré la vitamine A comme remarquablement fixe, leurs recherches ayant porté principalement sur des sujets normalement invitaminés, avec des vitaminémies élevées.

Au contraire, Lambrechts, Deco et Clemens (354), effectuant leurs recherches en Belgique en 1941, sur une population carencée, signalent aussi des fluctuations de la charge sanguine.

*En conclusion*, les variations importantes et brusques de la vitamine A dans le sang, paraissent se manifester surtout chez les sujets ayant de faibles réserves et une charge sanguine modeste. Pour expliquer ce fait, deux hypothèses sont possibles :

— ou bien les fluctuations sont *réelles* et, dans ce cas, nous pensons qu'un foie ayant de faibles réserves, éprouve une certaine difficulté à maintenir constante la charge du sang en vitamine A.

— ou bien, les fluctuations ne sont qu'*apparentes*. Considérons en effet, les valeurs trouvées par Lindqvist au cours de la journée, que nous avons rapportées plus haut (tableau II). Nous pouvons constater, là aussi, des variations peu importantes mais indiscutables: par exemple, le sujet I a une vitaminémie à 295 unités internationales ‰ à jeun, à 8 heures, et à 269 unités internationales ‰ seulement, à 12 heures, soit une différence de 26 unités internationales ; le sujet VI a 226 unités internationales ‰ le matin à jeun, et seulement 196 unités internationales ‰ à 16 heures, soit une différence de 28 unités internationales ‰.

Il est bien entendu que chez des sujets ayant une vitaminémie supérieure à 200 unités internationales pour 100 c.c. de plasma (ce qui s'explique facilement par la richesse du régime des scandinaves en produits laitiers), une variation de 25 à 30 unités internationales, n'a qu'un intérêt fort relatif, et ne permet aucune conclusion. Elle peut être du domaine de l'erreur relative dans le dosage ou des variations normales de la charge sanguine. Au contraire, lorsque les quantités de vitamine A présentes dans le sang sont peu importantes, inférieures à 100 unités internationales ‰, de telles variations se révèlent immédiatement d'une façon beaucoup plus évidente, quelle qu'en soit la cause. Ainsi, par exemple, une vitaminémie passant de 40 à 65 unités internationales ‰ d'un moment à l'autre, par suite d'une variation physiologique de la charge sanguine, retiendra sérieusement notre attention, alors qu'elle ne

la retiendrait que peu s'il s'agissait d'une vitaminémie élevée, oscillant entre 200 et 250 unités internationales %.

Toutes ces considérations sont certainement intéressantes du point de vue théorique, mais elles doivent surtout aboutir à une conclusion d'ordre pratique.

EN PRATIQUE, on se souviendra que l'hémovitamine A peut subir de brusques fluctuations d'un jour à l'autre. Les valeurs trouvées à deux examens successifs peuvent donc varier, *normalement* dans certaines limites. Il ne saurait donc être question de donner à un chiffre une valeur trop précise, ni de retenir les faibles différences qu'on trouve fréquemment d'un examen à l'autre. *Il est indispensable de situer les réponses dans des « zones ».*

A notre avis, ces zones peuvent être classées de la façon suivante :

- au-dessus de 120 unités internationales %, valeur normale (bonne vitaminisation) ;
- entre 100 et 120 unités internationales %, limite inférieure des valeurs normales ;
- entre 70 et 100 unités internationales %, valeur subnormale ;
- entre 40 et 70 unités internationales %, valeur franchement anormale ;
- au-dessous de 40 unités internationales %, valeur très anormale, généralement pathologique.

Dans de telles conditions, le dosage de la vitamine A dans le sang se montre d'un très grand intérêt et nous estimons qu'il constitue le meilleur test d'étude du métabolisme de la vitamine A et de dépistage des états de carence. Nous verrons ultérieurement comment il faut l'appliquer et l'interpréter pour obtenir de précieux renseignements sur l'état d'un individu ou d'une collectivité.

#### *Influence de l'effort physique*

##### *Modifications de la vitaminémie A après l'effort :*

Les expériences de A. Vallette montrent bien l'instabilité de la vitaminémie A. Elles ont été réalisées sur un groupe de sapeurs-

pompiers parisiens au cours de l'hiver 1944-45. Il s'agissait d'hommes jeunes, en parfaite condition physique, entraînés et relativement bien nourris.

L'épreuve consistait en une course de 100 mètres en portant un poids de 20 kg ; la vitamine A et le carotène étaient dosés avant et après la course. Cette épreuve a été réalisée 19 fois chez 15 sujets ; chez 6 d'entre eux, elle a été répétée deux fois en trois mois.

Les résultats montrent d'importantes différences *en ce qui concerne LA VITAMINE A* :

— 10 fois, la vitaminémie diminue après la course ; cette diminution varie entre 6 et 70 unités internationales ;

— 9 fois, la vitaminémie augmente ; cette augmentation varie entre 7 et 100 unités internationales.

A ne considérer que les moyennes, les augmentations sont un peu plus importantes (35,2 unités internationales) que les diminutions (22,4 unités internationales) mais aucune conclusion n'est possible. D'ailleurs, un même sujet peut présenter une élévation de sa vitaminémie à une épreuve, et une diminution à une autre (cas n° 5).

Le taux initial ne paraît jouer aucun rôle : tel sujet, avec un taux bas à 41 unités internationales avant la course monte à 141 unités internationales (cas n° 1) un autre, avec un taux relativement élevé au départ, à 116 unités internationales, tombe à 40 unités internationales (cas n° 9).

Il faut signaler encore que dans ces expériences, l'espace de temps séparant la fin de l'épreuve du prélèvement de sang variait entre 2 et 10 minutes pour des raisons d'ordre matériel ; les modifications provoquées par l'effort sont peut-être éphémères, disparaissant très rapidement, voire même suivies de réactions en sens inverse, en quelque sorte compensatrices. Aucune conclusion ne ressort de ces épreuves, sinon que la vitaminémie A peut varier considérablement d'un moment à l'autre sous l'influence de l'effort, ce qui confirme l'opinion que nous avons déjà exprimée.

*Variations de la vitaminémie A après invitamination*

*La vitaminémie de transit.* Pour la plupart des observateurs, une alimentation normale moyenne n'a que peu d'influence sur le taux sanguin de vitamine A ; l'élévation de la vitaminémie postprandiale est en général très modérée. Par contre, l'ingestion de fortes doses de vitamine A augmente notablement la vitaminémie. Cette augmentation n'est cependant que transitoire et le retour au taux antérieur se fait en moins de 24 heures. Cette élévation temporaire, bien mise en évidence par Breese et McCoord (67), Ralli, Baumann et Roberts (500), May et McCreary (406), Adlesberg et Sobotka (8), Popper, Steigmann et Zevin (488), a été appelée « courbe de tolérance pour la vitamine A » (*tolerance curve*). Elle dépendrait essentiellement de l'absorption intestinale. On sait en effet, depuis l'observation célèbre de Drummond, Bell et Palmer (163), que la vitamine A au cours et après son absorption intestinale suit le sort des graisses et qu'elle est dirigée non pas directement vers le foie par le système porte, mais vers le cœur droit et la circulation générale par l'intermédiaire du canal thoracique.

Nous devons à Steigmann et Popper (550) une étude récente et très intéressante sur cette vitamine de transit ; aussi rapporterons-nous leurs expériences qui font le point actuel sur cette question.

*Les expériences de Steigmann et Popper*

Dans un travail récent sur de nombreux malades, Steigmann et Popper (550), ont étudié les facteurs qui peuvent influencer « la courbe de tolérance » après absorption de vitamine A. Leurs malades recevaient 75.000 unités internationales de vitamine A dans 2 c.c. d'huile mélangée à du jus de fruit. Ils ont envisagé successivement :

1° *La relation entre la vitaminémie à jeun et l'élévation maxima de la courbe de tolérance.*

Lorsque la vitaminémie à jeun est élevée, supérieure à 50  $\gamma$  p. 100 c.c. de plasma (soit environ 150 unités internationales), la réponse est toujours satisfaisante. Par contre, lorsque la vitaminémie au départ est basse (il s'agit de cas pathologiques), il n'existe pas toujours de



relation entre les deux valeurs. Ceci pourrait s'expliquer, pour Steigmann et Popper, par le fait que la vitaminémie ne dépend pas seulement de l'absorption intestinale et de la réserve hépatique, mais aussi d'un mécanisme régulateur qui veille à sa libération à partir du foie ; c'est aussi l'opinion d'Adlesberg et Sobotka (8) de Nylund et With (442).

*2° La relation entre les taux sanguins de cholestérol et de lipides, et l'élévation maxima de la courbe de tolérance.*

Les lipides sanguins étant généralement considérés comme « le support » de la vitamine A, différents auteurs ont étudié les modifications corrélatives des deux substances. Joseph a montré chez l'animal et chez l'enfant une relation entre les variations de la vitaminémie et des lipides du sang après ingestion d'une forte dose de vitamine A. Steigmann et Popper ne trouvent, par contre, pas de relation évidente.

Il leur est apparu que :

— d'une part, les élévations maxima de la courbe de tolérance sont d'un même ordre avec deux taux de lipides élevés ou bas ;

— d'autre part, les lipides eux-mêmes n'augmentent pas après ingestion de vitamine A.

Ces relations ne sont pas plus évidentes en ce qui concerne le cholestérol (1).

*3° La relation entre l'élévation maxima de la courbe de tolérance et la voie d'introduction de la vitamine A.*

Dans 14 cas, Steigmann et Popper ont comparé les courbes de tolérance après administration de la vitamine A par voie digestive et par voie musculaire. Ils n'ont pas noté de réponse après injection intramusculaire ; l'élévation maxima moyenne, fut de 4  $\gamma$  alors qu'elle était normale, supérieure à 100  $\gamma$ , après ingestion (tableau VI). Dans 2 cas seulement, on enregistrait une élévation discrète au bout de 24 heures ; on ne peut donc invoquer une absorption retardée. Cette constatation est d'une grande importance pratique, puisque chez certains malades, et en particulier chez les ictériques, l'absorption intestinale ne se fait plus comme l'ont montré Breese et McCoord, (67), Popper, Steigmann et

(1) Nos propres recherches, non publiées, n'ont pas permis d'établir d'exactes corrélations entre les taux de vitamine A et de cholestérol dans le sang.

Zevin (488), Ralli, Baumann et Roberts (500) Saint Agnese et Larkin (516). Rourke et Stewart, administrant 500.000 unités internationales de vitamine A en intramusculaire à des ictères par rétention, juste avant l'intervention, n'ont pas observé de modification de la vitaminémie, mais ont trouvé, cependant, des taux hépatiques sensiblement plus élevés que chez les sujets non invitaminés (558). Par contre, les expériences faites sur l'animal par Barlow et Kocher (20), Drummond et McWalter (161), J. G. et E. J. Lease, Steenbock et Baumann (367), Popper et Greenberg (484), Wilson, Das Gujta et Ahmad (613) ont montré l'impossibilité de réaliser une invitamination en administrant la vitamine A sous forme huileuse par voie intramusculaire. Un autre véhicule permettrait peut-être une invitamination, puisque des succès ont été rapportés avec la vitamine A en suspension colloïdale aqueuse (J. C. et E. J. Lease, Steenbock et Baumann [367]) et dans le propylène glycol (Barlow et Kocher [20]).

4° *La relation entre l'élévation maxima de la courbe de tolérance et la forme sous laquelle la vitamine A est administrée.*

Steigmann et Popper ont étudié la courbe de tolérance après administration de la vitamine A *per os* sous forme d'ester, d'alcool ou de  $\beta$  carotène.

Dans 7 cas, on compare l'efficacité de l'ester et de l'alcool : l'absorption se montra identique pour les deux formes, aussi bien chez les témoins que chez les ictériques. Ceci est en accord avec les expériences sur l'animal, faites par Emmett et Bird (177) et par Hickmann et Brown (275b). L'explication en est facile, les recherches d'Hickmann, Harris et Woodside (275) ayant démontré que la vitamine A, administrée sous forme d'alcool est absorbée sous forme d'ester. En ce qui concerne le  $\beta$  carotène, les expériences de Steigmann et Popper démontrent qu'il n'a chez l'homme qu'un *très faible pouvoir vitaminique*. Chez 11 sujets, 5 témoins et 6 ictériques, Steigmann et Popper trouvent qu'une dose de  $\beta$  carotène équivalente à 75.000 unités internationales de vitamine A ne produit aucune élévation de la vitaminémie A, alors qu'une courbe de tolérance de type normal était obtenue avec la même dose de vitamine A. Le taux de carotène sanguin n'était lui-même que discrètement modifié (tableau VI). Ce fait avait déjà été observé chez l'homme et

TABEAU VI

*Variations de la vitaminiémie A en fonction de la voie d'apport, de l'ingestion simultanée de vitamine E et de la substance vitaminiqque utilisée (d'après Steigmann et Popper. Am. J. Med. Sci., 207 : 468, 1944).*

	1 <sup>re</sup> EXPÉRIENCE Rôle de la voie d'apport 75.000 unités inter- nationales de vitamine A		2 <sup>e</sup> EXPÉRIENCE Rôle de la vitamine E 75.000 unités inter- nationales de vitamine A		3 <sup>e</sup> EXPÉRIENCE Valeurs respectives de la vitamine A et du carotène			
	Per os	Intra- musculaire	Sans vitamine E	Avec vitamine E (50 mg.)	75.000 unités inter- nationale de vitamine A		75.000 unités inter- nationale de carotène	
					21	75	20	78
Avant.....	37	44	26	33	65	75	22	88
3 <sup>e</sup> heure.....	138	48	68	80	100	75	26	88
6 <sup>e</sup> heure.....	200	48	87	90	29	78	21	98
24 <sup>e</sup> heure.....	62	45	36	39	Moyennes de 11 cas			
	Vitamine A (en γ p. 100 c.c.) Moyennes de 14 cas		Vitamine A (en γ p. 100 c.c.) Moyennes de 13 cas		Vitamine A	Carotène	Vitamine A	Carotène

chez l'animal par de nombreux auteurs, invoquant pour l'expliquer la destruction du carotène dans l'intestin, son inabsorption ou son stockage dans le foie.

5° *L'action de la vitamine E sur l'absorption intestinale de la vitamine A.*

D'après Bacharach (17), Davies et Moore (135), Hickmann, Harris et Woodside (275), la vitamine E administrée en même temps que la vitamine A en favoriserait l'absorption intestinale (action antioxydante). Les expériences de Steigmann et Popper ne permettent aucune conclusion (tableau VI).

Nous insistons sur cette question de la vitaminémie de transit car, comme nous venons de le voir dans notre commentaire du travail de Steigmann et Popper, elle a un intérêt considérable, d'ordre pratique et théorique à la fois :

— intérêt d'ordre pratique, puisque l'absorption intestinale de la vitamine A paraît grandement diminuée en cas de troubles digestifs ou d'ictère ; or, dans ces cas, l'invitamination par une autre voie paraît peu efficace ;

— intérêt d'ordre théorique, puisque le trouble de l'absorption intestinale ne paraît pas suffisant pour expliquer tous les cas où la courbe de tolérance est aplatie, ce qui fait supposer l'existence d'un mécanisme complexe réglant les variations de la vitaminémie.

*Les expériences de Gounelle, Bonfils et Mlle Marnay*

Étudiant l'action de grosses doses de vitamine A en solution huileuse sur l'hypertension artérielle MM. Gounelle, Bonfils et Mlle Marnay ont pu préciser également l'influence immédiate de cette invitamination sur la vitaminémie A (226b). Toute une série d'expériences ont été réalisées que nous résumons ci-dessous (tableau VII). Les malades ont reçu chaque matin de 200 à 400.000 unités internationales pendant 12 à 15 jours, *per os*, ou en injections intramusculaires. La vitaminémie a été dosée à la troisième et à la sixième heure après la première dose, puis les 2<sup>e</sup>, 4<sup>e</sup> et 10<sup>e</sup> jours, le matin à jeun, avant la prise ou l'injection, enfin, 48 heures après l'arrêt de l'invitamination.

TABLEAU VII

*Évolution de la vitaminiémie après administration quotidienne per os et en injections intramusculaires, de fortes doses de vitamine A en solution huileuse, chez des sujets atteints d'hypertension artérielle.*

SUJETS	VOIE D'INTRODUCTION	Départ	3 heures	6 heures	24 heures	4 <sup>e</sup> jour	10 <sup>e</sup> jour	48 h. après l'inflammation	Doses (en unités internationales)
I.....	Per os	110	419	908	..	123	203	248	2.800.000 (200.000 par jour)
II.....		111	204	656	206	286	540	205	4.400.000 (200.000 et 400.000 à partir du 8 <sup>e</sup> jour)
III.....		85	90	107	75,5	..	61	97	3.400.000 (400.000 à partir du 9 <sup>e</sup> jour)
IV.....	Injections intramusculaires	132	138	159,5	136,5	..	80	137	400.000
V.....		67	84	65	106	..	..	79	2.800.000 (400.000 à partir du 10 <sup>e</sup> jour)
VI.....		95	86,5	111	90	..	..	91	3.000.000 (200.000 par jour)
VII.....		189	225	205	200	..	158	80	3.400.000 (200.000 par jour)

L'apport *per os* provoque un net clocher de la vitaminémie à la 6<sup>e</sup> heure et une élévation résiduelle persiste à la 24<sup>e</sup> heure. Les taux restent élevés après l'expérience.

Par contre, l'apport parentéral ne provoque qu'une très discrète élévation à la 6<sup>e</sup> heure, sans signification. Les taux ne sont pas augmentés à la fin de l'expérience. Ces constatations sont donc conformes à celles de Popper, Steigmann et Zevin.

D'autre part, chez deux autres sujets, le même protocole expérimental a été suivi mais seul l'excipient huileux de la vitamine A a été injecté. Les résultats ne montrent que les variations spontanées habituelles de la vitaminémie (tableau VIII).

TABLEAU VIII

*Évolution de la vitaminémie après injection intramusculaire quotidienne de l'excipient huileux de la vitamine A.*

SUJETS	VITAMINÉMIE A (en unités internationales p. 100 c.c. de plasma)					
	Départ	3 h.	6 h.	24 h.	10 <sup>e</sup> jour	48 h. après arrêt des injections
VIII.....	154	180	152	150	75	79
IX.....	58	40	95	123	143	105

Ces recherches démontrent la différence d'action de la vitamine A *per os* ou en injections. Elles ouvrent la voie à de nouvelles investigations et l'étude, au cours d'affections très diverses, de la vitaminémie A après invitamination, est certainement pleine d'intérêt ; comme le prouvent les premiers résultats des recherches entreprises par S. Bonfils. L'exemple suivant, que nous lui empruntons concerne une néphrose lipoidique (tableau IX). Il montre une réponse anormalement élevée avant traitement et très différente après administration de fortes doses

d'extrait thyroïdien. Il est inutile de souligner l'intérêt de tels faits, étant donné l'intervention du corps thyroïde et de la fonction rénale dans le métabolisme de la vitamine A et les troubles du métabolisme des lipides habituels au cours des néphroses.

TABLEAU IX

*Évolution de la vitaminémie après administration, per os, d'une dose test unique de 200.000 unités internationales de vitamine A en solution huileuse à une néphrose lipéidique, avant et après traitement par l'extrait thyroïdien.*

VITAMINÉMIE A (en unités internationales p. 100 c.c. de plasma)					OBSERVATIONS
Départ	3 h.	6 h.	24 h.	4 <sup>e</sup> jour	
74	2.525	2.530	1.578	143,5	avant traitement
98,5	2.406	2.406	256	100	après 15 jours de traitement
41	....	86,9	....	....	après trois mois de traitement (3 gr. d'extrait thyroïdien).

EN CONCLUSION, on peut admettre que :

a) normalement, après administration, per os, d'une grosse dose de vitamine A, le taux sanguin s'élève notablement, le maximum paraissant atteint vers la 6<sup>e</sup> heure.

Cette élévation est toujours très importante chez les sujets ayant une vitaminémie à jeun élevée (supérieure à 150 unités internationales p. 100 c.c. de plasma), qu'on peut considérer comme normaux.

La flèche est alors de 300 à 400 unités internationales en moyenne.

Par contre, lorsque la vitaminémie à jeun est basse — il s'agit presque toujours, dans les travaux américains, de cas pathologiques — la réponse n'est pas toujours satisfaisante. S'il s'agit d'ictériques, on peut invoquer le défaut d'absorption, mais ce n'est pas toujours le cas. C'est

pourquoi différents auteurs se sont demandé si cette anomalie ne témoignait pas d'un trouble du métabolisme beaucoup plus complexe.

b) *dans la majorité des cas, le taux sanguin n'est que modérément augmenté à la 24<sup>e</sup> heure.*

Cette élévation, avec une charge de 75.000 unités internationales *per os*, est de l'ordre de 20 à 30 unités internationales p. 100 c.c. de plasma.

c) *L'administration de vitamine A par voie intramusculaire, en solution huileuse, augmente peut-être légèrement la charge hépatique, mais ne modifie pas la vitaminémie.*

Ce fait est démontré par de nombreux travaux expérimentaux et prouve la difficulté d'invitaminer les malades hépatiques ou présentant des troubles du transit digestif.

d) *l'administration de vitamine A, sous forme d'ester ou d'alcool, élève pareillement la vitaminémie alors qu'une dose équivalente de  $\beta$  carotène est totalement inefficace.*

Ce fait, amplement démontré, ne nous surprend pas, et nous pensons qu'à côté des facteurs invoqués par Steigmann et Popper pour l'expliquer, l'élément essentiel est le comportement différent de l'homme et de l'herbivore à son égard.

Nous avons d'ailleurs l'intention de revenir plus longuement sur cette question d'un grand intérêt pour le nutritionniste.

#### *La vitaminémie de fond après invitation :*

Nous venons de voir qu'une invitation massive, *per os*, provoquait une élévation *importante*, mais *transitoire*, de la vitamine A. Par contre, le taux sanguin à la 24<sup>e</sup> heure n'est généralement que peu modifié. Toutefois, chez 2 malades, les expériences de Gounelle, Bonfils et Marnay montrent qu'une invitation massive et prolongée pendant plus de 10 jours, provoque une notable élévation de la charge sanguine. Ce taux, enregistré à jeun, 48 heures après arrêt de l'invitation, correspond à la vitaminémie de fond, qui serait fonction des apports alimentaires et des réserves hépatiques. Il est donc intéressant de préciser l'évolution de la vitaminémie de fond au cours des épreuves de charge.



Nous devons à Lindqvist de très intéressantes données sur cette question ; avant lui, Wendt (204b), Clausen (104), Ungley (579b), A. Chevallier (96), avaient montré qu'on élève la vitaminémie notablement au-dessus de son niveau moyen en administrant de fortes doses de vitamine A. Les expériences de Lindqvist furent conduites chez des jeunes gens de 23 à 34 ans, en parfaite santé, ayant une alimentation normalement riche en vitamine A, et au départ une vitaminémie élevée (140 à 300 unités internationales pour 100 c.c. de sérum). Elles comportaient l'administration de 50.000 unités internationales de vitamine A quotidiennement, *per os*, pendant 4 semaines, avec des dosages hebdomadaires et même bi-hebdomadaires, et une surveillance prolongée pendant 4 autres semaines après l'arrêt de la charge. D'utiles renseignements pouvaient ainsi être fournis sur les *taux de saturation sanguine en vitamine A*.

Tous les résultats ont été identiques, stéréotypés ; on peut s'en rendre compte d'après les quelques exemples que nous avons empruntés à Lindqvist (tableau X).

Malgré cette surcharge considérable, les taux de vitamine A sanguine ne sont pratiquement pas modifiés. Il semble donc que la vitaminémie atteigne, chez le sujet normal et bien nourri, une limite supérieure au cours de laquelle elle oscille sans pouvoir la dépasser malgré des surcharges importantes et prolongées. Il existerait donc, pour la vitaminémie A, un taux de saturation sanguine qui se situerait en général, dans les cas étudiés par Lindqvist autour de 250 unités internationales ‰, mais qui pourrait être plus bas (220 unités internationales dans le cas 3 ; et 140 unités internationales dans le cas 6).

Au cours d'expériences du même type, Wendt (604b) a vu la vitaminémie monter progressivement, atteindre un maximum, puis redescendre, en même temps qu'une importante élimination de vitamine A se produisait dans les selles comme si l'organisme saturé, devenait incapable d'absorber la vitamine.

#### *L'hémovitamine A chez la femme enceinte*

Le premier, Menken (409b) signala, en 1934, un abaissement de la vitaminémie chez les femmes enceintes ; le fait fut confirmé par

TABLEAU X

*Évolution de la vitaminiémie A (en unités internationales p. 100 c.c. de plasma) chez des sujets normaux recevant une surcharge quotidienne de 50.000 unités internationales de vitamine A per os (d'après Lindqvist).*

No	AVANT LA CHARGE	PENDANT LA CHARGE (50.000 unités internationales par jour)						APRÈS LA CHARGE		
		½ s.	1 s.	1 ½ s.	2 s.	3 s.	4 s.	1re s.	2e s.	3e s.
I.....	221	287	277	252	238	279	267	266	252	267
II.....	258	326	235	248	198	266	308	270	252	235
III.....	219	224	217	221	221	233	230	216	231	239
VI.....	141	..	155	..	143	146	138	147	137	..
VII.....	265	264	275	231	209	245	246	245	272	236
Moyenne (15 cas).....	235,9	..	222,7	..	216,9	246,5	239,9	240,7	249,3	..

Gæthgens (208), en 1937, qui précisa que cet abaissement se produit surtout en fin de grossesse et qu'il ne s'accompagne pas de modifications parallèles de la carotinémié. Confirmation a été apportée par de nombreux travaux. Parmi les plus importants, nous signalerons ceux de Portes et Varangot (492), Dietel et Siegert (143) Byrn et Eastman (76), Lund et Kimble (388). Les travaux américains retiennent principalement l'attention, car ils portent sur un grand nombre de cas et concernent des femmes recevant une alimentation normale. Les chiffres fournis par Byrn et Eastman sont expressifs (tableau XI).

TABLEAU XI

*Taux de vitamine A sanguin chez des femmes enceintes (d'après Byrn et Eastman).*

	FEMMES TÉMOINS		FEMMES ENCEINTES		FEMMES À TERME
	Blanches	Noires	Blanches	Noires	Blanches et noires
Taux moyens de vitamine A (en unités internationales p. 100 c.c.).....	146	123	123	112	118

Les conclusions de Lund et Kimble, sont du même ordre, précisant en outre que l'appauvrissement du sang en vitamine A est d'autant plus important que l'apport alimentaire est plus faible. Ainsi, dans un groupe de 25 femmes recevant moins de 3.000 unités internationales par jour, 20 ont un taux sanguin inférieur à 60 unités internationales p. 100 c.c. et aucune n'a un taux supérieur à 90 unités internationales ; au contraire, dans un groupe de 56 femmes recevant plus de 16.000 unités internationales par jour, 20 ont un taux supérieur à 90 unités internationales et seulement 5 des taux inférieurs à 60 unités internationales. Ces auteurs montrent aussi que l'appauvrissement s'opère surtout à la fin de la grossesse : par exemple, chez une femme recevant 16.000 unités internationales de vitamine A par jour, la vitaminémie passe de 99 unités internationales à la fin du 2<sup>e</sup> trimestre à 85 unités

internationales au moment de la délivrance. C'est alors que sont atteints les taux les plus bas. Les chiffres de MM. Portes et Varangot (492), concernant des femmes parisiennes sous-alimentées, permettent la comparaison avec les femmes américaines étudiées par Byrn et Eastman. La comparaison des taux trouvés dans le sang du cordon est tout aussi instructive (tableau XII).

TABLEAU XII

*Comparaison des taux de vitamine A dans le sang chez la femme et le fœtus aux É.U.A. et en France pendant les années de guerre.*

TAUX MOYENS	TÉMOINS		ACCOUCHÉES		FŒTUS	
	France	É.U.A.	France	É.U.A.	France	É.U.A.
Vitamine A (unités internationales p. 100 c.c.)..	117	146	43	106	8,4	91,3
Carotène ( $\gamma$ p. 100 c.c.)..	..	..	44	106	10	20

La pauvreté des réserves de vitamine A du fœtus est un fait connu de longue date (Wolff, Tovered et Euler, Ellisson et Moore, Debré et Busson, Ronne). En général, le foie des nouveau-nés ne contient que 25 à 50 unités internationales par gramme alors que la moyenne dépasse généralement 200 unités internationales chez les adultes ; d'autre part, le carotène fait complètement défaut. Il est donc normal de trouver des taux bas dans le sang du cordon. Toutefois, comme le fait remarquer M. A. Chevallier à propos des jeunes rats, le degré de vitaminisation de la mère joue un rôle et lorsque les réserves maternelles sont très importantes, celles du jeune peuvent être anormalement élevées. Les nouveau-nés français et américains semblent illustrer ce fait ; les chiffres trouvés par Dietel et Siegert chez les nouveau-nés allemands à la même époque s'inscrivent entre ces deux extrêmes (de 0 à 82 unités internationales p. 100 c.c.). En tous cas, au cours de la grossesse, la future mère thésaurise véritablement la vitamine A et W. Stepp a constaté des taux hépati-

ques exceptionnellement riches. Byrn et Eastman ont administré 200.00 unités internationales de vitamine A en 8 heures à 15 femmes en travail : la vitaminémie maternelle s'éleva autour de 400 unités internationales, mais celle du nouveau-né ne fut pas modifiée. Il semble que la mère se prépare à l'effort qu'elle va fournir pour assurer la vitaminisation de son enfant ; en effet, *48 heures après l'accouchement, la vitaminémie maternelle remonte à son taux normal, même lorsque l'apport alimentaire s'est trouvé réduit ou lorsque la délivrance s'est faite par césarienne.* Chez 39 femmes étudiées, Lund et Kimble enregistrent une élévation moyenne de 31,6 unités internationales p. 100 c.c. après la délivrance. Lund et Kimble concluent à la nécessité de donner au moins 10.000 unités internationales par jour de vitamine A pendant le 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse. Nous nous associons à ces conclusions, et à celles de Stepp et Wendt, qui recommandent de veiller à cet apport au printemps et au début de l'été, périodes pendant lesquelles le régime est particulièrement pauvre en vitamine A et en carotène.

Ainsi donc, la femme enceinte met en réserve de grosses quantités de vitamine A qu'elle libère aussitôt après son accouchement. La preuve en est fournie par la brusque élévation de la vitaminémie, et surtout, par la charge considérable en vitamine A du colostrum, ce qui apporte au nouveau-né les quantités de vitamine qui lui sont absolument nécessaires immédiatement. Nous avons là une preuve évidente de l'harmonieux mécanisme qui règle le métabolisme de la vitamine A et permet de couvrir les besoins en toutes circonstances.

(A suivre.)

---

## ANALYSES

---

V. H. MOON. **The pathology of secondary shock.** (L'anatomie pathologique du *shock* secondaire.) *Am. J. of Path.*, **24** : 235-274, 1948.

L'auteur emploie le terme de « *shock* secondaire » par opposition au « *shock* hémorragique », état d'hypotension et de déficience circulatoire non compliqué, qui suit une hémorragie importante, et par opposition au « *shock* primaire » ou « neurogène », réaction neuro-vasculaire de l'ordre de la syncope ou de la lipothymie. La définition donnée du *shock* secondaire est celle du Sous-comité sur le *Shock* du Conseil national de Recherches : un état clinique caractérisé par une réduction progressive du volume du sang circulant consécutive à une augmentation de la perméabilité capillaire. Le rôle, très important, de l'anoxie est signalé dans l'établissement du cercle vicieux par lequel l'état de *shock* passe progressivement au stade de *shock* irréversible.

Un état des lésions viscérales caractéristiques du *shock* secondaire a été reconnu après la mort dans diverses circonstances. Parmi celles-ci, on relève les effets combinés d'un traumatisme, avec ou sans hémorragie, infection, anesthésie, transfusion ou intervention chirurgicale (trente cas) ; des brûlures étendues (treize cas) ; des intoxications de nature médicamenteuse ou chimique (vingt cas) ; des infections graves (dix cas) ; de l'anoxémie ou de l'asphyxie (quinze cas) ; l'effet de la baisse de la pression atmosphérique à haute altitude (cinq cas) ; le coup de chaleur (douze cas) ; des affections graves de l'abdomen, par exemple des pancréatites aiguës (dix cas) et enfin des morts subites dues à des phénomènes anaphylactiques ou à d'autres causes (dix cas).

Les lésions significatives d'une modification de l'endothélium vasculaire étaient de la dilatation et un engorgement des capillaires et des veinules dans les viscères thoraciques, abdominaux et craniens, des pétéchies sur les séreuses et les muqueuses et dans les tissus parenchymateux, et de l'œdème des tissus mous.

De l'hyperhémie et de l'œdème pulmonaires furent observés dans un grand nombre de cas. Quand la mort était survenue après 48 heures ou plus, des foyers de broncho-pneumonie terminale s'étaient constitués. Dans au moins la moitié des cas, il y avait de l'atélectasie à des degrés variables.

Un état subléthal de *shock* persistant plusieurs jours fut généralement accompagné d'insuffisance fonctionnelle des reins. Cliniquement, on observait de l'oligurie, de l'albuminurie, de l'hématurie et une azotémie progressive se terminant par un état urémique. Dans ces cas, les reins présentaient de l'hyperhémie et de l'œdème, des phénomènes de dégénérescence et de nécrose de l'appareil tubulaire avec débris épithéliaux et cylindres hyalins, granuleux et pigmentaires dans la lumière des tubules.

Le foie présentait des foyers de dégénérescence et de nécrose, mais l'étendue et la distribution de ces foyers étaient très variables d'un cas à l'autre.

Des phénomènes de dégénérescence du myocarde ont été observés, mais d'une façon inconstante.

Dans certains cas la rate était tuméfiée et avec stase vasculaire ; dans d'autres elle était au contraire contractée et ischémique.

Dans environ la moitié des cas, les surrénales furent examinées. Dans la majorité la zone fasciculée de la corticale apparut anormalement vacuolaire. Cette constatation est conforme à celle de Selye, qui a insisté sur la décharge cortico-surrénalienne communément rencontrée dans le *shock*.

Cette étude fournit de nouveaux arguments en faveur de l'existence du *shock* secondaire dans d'autres circonstances que dans les traumatismes importants, les brûlures étendues et les interventions chirurgicales majeures.

Carlton AUGER.

M. S. MARGULIS, V. D. SOLOVIEV et A. K. SHUBLADZE.

**Ætiology and pathogenesis of acute sporadic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis.** (Étiologie et patho-

génie de l'encéphalomyélite aiguë diffuse et de la sclérose en plaques.)

*J. Neurol. Neurosurg. and Psychiat.*, 9 : 63-74, (avril) 1946.

L'étude de l'encéphalomyélite aiguë diffuse et de la sclérose en plaques a permis d'isoler, dans deux cas d'encéphalomyélite, un virus filtrant neurotrope. Dans un cas, le virus fut isolé du sang du malade et dans l'autre, de la substance cérébrale.

L'inoculation de ce virus à des lapins et à des jeunes chiens reproduit des symptômes et des lésions histologiques absolument identiques à ceux de l'encéphalomyélite aiguë diffuse de l'homme.

Des épreuves de neutralisation par des sérums provenant de patients souffrant d'encéphalite ou de sclérose en plaques, donnèrent les résultats suivants : le virus est neutralisé par 70 p. cent des sérums de malades atteints d'encéphalomyélite ; et par 50 p. cent des sérums de malades souffrant de sclérose en plaques, tandis que les sérums d'individus normaux demeurent totalement dépourvus de pouvoir neutralisant.

Un vaccin préparé au moyen de ce nouveau virus a donné des résultats assez satisfaisants dans un petit nombre de cas. En même temps qu'une diminution sensible des signes cliniques, on pouvait

observer une augmentation considérable du taux des anticorps dans le sang circulant.

Sans vouloir affirmer que ces deux affections soient dues à un même agent causal, les tests positifs de neutralisation nous en apportent de fortes présomptions.

Les épreuves négatives ne militent pas nécessairement en faveur de la pluralité d'espèces causales, puisqu'une même espèce peut comprendre plusieurs types antigéniques différents.

Léo GAUVREAU.

C. W. LILLEHEI et O. H. WANGENSTEEN. **Effect of muscular fatigue on histamine-provoked ulcer with observations on gastric secretion.** (La fatigue musculaire et l'ulcère expérimental à l'histamine, avec observations sur la sécrétion gastrique.) *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, **67** : 49, (jan.) 1948.

On admet généralement en clinique que le repos physique complet constitue un adjuvant important dans le traitement de l'ulcère gastro-duodénal. C'est pour vérifier l'influence de la fatigue musculaire sur la genèse de l'ulcère expérimental à l'histamine et étudier son action sur la sécrétion gastrique que les auteurs ont entrepris des épreuves expérimentales chez le chien.

Quinze chiens recevant une injection quotidienne de 30 mg. d'histamine, selon la méthode de Code et Varco, sont soumis immédiatement après leur injection à une marche forcée d'une durée de trois ou quatre heures, avec repos de 10 minutes à toutes les heures. L'exercice se poursuit sur un tapis roulant entraîné à une vitesse de 1.5 à 2 milles à l'heure et à une pente de 5° à 20° selon la condition physique de l'animal. Ceci correspond à une marche à vive allure pour un chien de taille moyenne et constitue un exercice que l'on peut qualifier de modérément violent.

Après cinq ou six jours de cet exercice, les animaux sont sacrifiés, et les auteurs constatent la présence de un ou plusieurs ulcères gastro-intestinaux, avec ou sans érosions, chez sept sujets et de multiples érosions chez quatre autres, soit un total de onze chiens touchés sur quinze. Par contraste, chez les treize chiens témoins recevant l'injection d'histamine mais non soumis à l'exercice physique, on ne relève qu'un seul ulcère duodénal et deux cas d'érosions duodénales.

Pour dissocier l'influence de la fatigue seule, deux chiens furent soumis à l'exercice sans recevoir d'histamine ; ni l'un ni l'autre de ces témoins ne développa d'ulcère ni d'érosion. Par ailleurs, on observe que l'exercice entraîne une légère élévation de l'hématocrite, une chute modérée de la glycémie immédiatement après l'exercice, une hyperleucocytose au-dessus de 25,000, et une élévation de la température rectale de l'ordre de 2°F.

Deux chiens, qui avaient été pourvus d'un petit estomac (Heidenhein) depuis plus d'un an, permirent des observations sur les modifica-



tions de la sécrétion gastrique. Après l'exercice, on observa chez les deux chiens une réduction qualitative et quantitative de la sécrétion gastrique. Ce résultat apparemment paradoxal suggérerait que l'action de la fatigue musculaire s'exercerait directement sur la muqueuse en réduisant sa résistance à l'attaque de la sécrétion gastrique.

Les auteurs croient que l'intensité accrue de la circulation dans les masses musculaires pourrait entraîner une réduction de l'irrigation de l'estomac et le rendre ainsi plus vulnérable. Ils ont d'ailleurs déjà démontré que la vaso-constriction adrénalinique peut favoriser la formation d'ulcères en déterminant des zones anoxiques qui résisteraient moins bien à l'attaque du suc gastrique. On sait, de plus, qu'en soi l'exercice déclenche une libération d'adrénaline qui ne peut que jouer dans le même sens.

Au total, chez le chien, la fatigue musculaire favorise l'apparition de l'ulcère expérimental à l'histamine et réduit la sécrétion quantitative et qualitative des glandes gastriques.

G.-A. BERGERON.

Edwin J. PULASKI et Sam F. SEELY. **Further experiences with streptomycin therapy in United States Army hospitals.**

(Nouvelles expériences avec la streptomycine dans les hôpitaux militaires des États-Unis.) *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, **33** : 1, (janvier) 1948.

Les auteurs analysent les résultats obtenus avec le traitement par la streptomycine d'infections diverses chez mille deux cents malades.

Parce que la streptomycine agit très différemment sur les divers agents microbiens et que son efficacité est liée au degré de sensibilité des microbes à cet antibiotique, les auteurs conseillent de toujours faire une épreuve de sensibilité avant d'entreprendre le traitement.

Il semble, actuellement, que les indications de cette thérapeutique sont les infections à microbes gram-négatifs de l'arbre urinaire, la tularémie, les septicémies, les pneumonies et les méningites dues à des germes sensibles et certaines infections oto-laryngologiques produites par des germes gram-négatifs.

Trois malades ont été traités pour des blastomycoses, des actinomycoses et des infections à *Monilia*. Seul, le premier malade bénéficia de la thérapeutique ; il était resté sous observation pendant huit mois.

L'asthme, la maladie de Hodgkin et la sarcoïdose pulmonaire ne sont pas améliorés par le traitement.

Il a paru aux auteurs que la brucellose aiguë peut être traitée avec succès par la streptomycine lorsqu'on lui associe la sulfadiazine. La brucellose chronique semble résister à la streptomycine.

Les résultats sont peu encourageants dans la dilatation des bronches, l'empyème et la fièvre typhoïde.

Les résultats semblent, d'autre part, encourageants dans la dysenterie bacillaire qui se montre réfractaire aux sulfamidés et dans

certaines salmonelloses. Dans la colite ulcéreuse compliquée d'une infection secondaire la streptomycine s'avérerait utile. Par contre, on ne peut en attendre aucun résultat dans la colite amibienne.

Des résultats étonnants ont été obtenus chez quelques malades souffrant de péritonite diffuse surtout quand on a utilisé en même temps la pénicilline.

La streptomycine ajoute à l'effet de la pénicilline dans le traitement chirurgical des plaies infectées et elle semble surtout utile lorsque les lésions renferment des microbes provenant des matières fécales.

Les auteurs signalent enfin les réactions diverses occasionnées par cette thérapeutique et, en particulier, les réactions cutanées : le prurit, des éruptions diverses parmi lesquelles il faut signaler l'érythrodermie qui doit faire cesser le traitement. Ils en arrivent à la conclusion que la streptomycine, comme elle est actuellement préparée, peut être administrée sans danger pendant dix jours dans les infections graves à microbes sensibles.

Émile GAUMOND.

**M. M. SIGEL *et al.* Influenza « A » in a vaccinated population.**

(Épidémie d'influenza type « A » chez des enfants vaccinés.)

*J.A.M.A.*, 136 : 437-441, 1948.

Les auteurs rapportent, qu'au cours d'une épidémie d'influenza survenue dans une école de garçons dont 89 p. cent avaient été vaccinés trois mois auparavant, ils ont isolé chez ces enfants, une autre variété, jusqu'ici inconnue, de virus de l'influenza du type A.

Chez les vaccinés — vaccin commercial anti-A et anti-B — 54 p. cent contractèrent la maladie, alors que chez les non-vaccinés, 49 p. cent furent atteints.

Il fut impossible d'établir une différence appréciable dans la gravité des signes cliniques observés dans les deux groupes. L'infection s'est déclarée malgré la présence dans le sérum des malades — phase aiguë de la maladie — d'un taux d'anticorps suffisamment élevé pour assurer la protection contre les souches PR-8 et Weiss du virus A, et contre la souche Lee du type B. Ce qui démontre bien que le vaccin, administré trois mois auparavant, avait réalisé une immunité satisfaisante.

Une nouvelle souche fut isolée et identifiée par des épreuves de neutralisation du pouvoir hémagglutinant et de fixation du complément. Cette souche que l'on a appelée L2 47, bien qu'apparentée aux variétés PR-8 et Weiss du type A sur le plan sérologique, présente une constitution antigénique bien distincte. De plus, la souche L2 47 s'est révélée dépourvue de toxicité pour la souris. Ceci expliquerait, dans une certaine mesure, la bénignité de cette épidémie.

Une deuxième épreuve sérologique, en utilisant cette fois, le sérum prélevé à la convalescence, a montré une augmentation du titre des anticorps sensiblement plus marquée pour la souche L2 47 que pour les souches PR-8 et Weiss.

Les auteurs citent quelques cas analogues rapportés par d'autres travailleurs, où la vaccination antigrippale s'est avérée nulle avec les vaccins dont nous disposons actuellement.

Ils en concluent que l'efficacité de la vaccination antigrippale ne pourra être accrue qu'en préparant soit des vaccins polyvalents, soit des vaccins fortement concentrés. Cette dernière méthode permettrait d'étendre la protection au delà des souches homologues, grâce à l'augmentation parallèle des anticorps de groupe.

LÉO GAUVREAU.

Al. RADESCO. **Méthode d'accouchement médical.** *La Presse médicale*, 67 : 780, (15 novembre) 1947.

L'auteur préconise une nouvelle méthode d'accouchement médical basée sur l'administration de bleu de méthylène, substance ocytotique qui n'a pas encore été employée. Cette méthode n'est employée que dans les cas où il n'existe aucun obstacle à la progression normale de la présentation et quand l'accouchement spontané semble probable.

Lorsque le travail est commencé, et qu'il existe une dilatation d'un à deux centimètres, on fait une injection intramusculaire de quinze centigrammes de bleu de méthylène en solution à 3 p. cent. Immédiatement après, on pratique la rupture des membranes, si les périodes de repos entre les contractions sont courtes ou si les contractions sont irrégulières. Il est souvent utile d'utiliser le pantopon afin d'obtenir un relâchement plus complet de l'utérus entre les contractions. Il est parfois nécessaire de faire une nouvelle injection de dix centigrammes de bleu de méthylène, après deux heures, si le travail n'est pas encore terminé. Les substances médicamenteuses n'agissent bien que si elles sont administrées à temps ; elles parviennent alors à établir une synergie entre les contractions utérines et le relâchement du col.

Le bleu de méthylène agirait par l'intermédiaire du médiateur chimique acétylcholine ; il peut donc être considéré comme un acétylcholinergique.

Les injections de bleu de méthylène se font par voie intramusculaire sans aucun inconvénient ; elles sont parfaitement tolérées par la mère et par l'enfant ; la seule contre-indication est l'albuminurie.

Sous l'influence de cette médication la dilatation est habituellement complète après deux à trois heures. Le temps de dilatation varie chez les primipares : dans 23 p. cent des cas, il est de moins de deux heures ; dans 25 p. cent des cas, de deux à trois heures ; dans 46 p. cent des cas, de trois à quatre heures ; enfin, dans 8 p. cent des cas, il peut être d'environ cinq heures. L'expulsion spontanée n'est nullement retardée chez les primipares ; elle se produit dans un laps de temps allant de vingt à cinquante minutes. L'expulsion du placenta se fait, sans incident, en dix à trente minutes. Les suites de couches sont habituellement physiologiques.

Cette nouvelle méthode, tout à fait inoffensive, permet d'écourter le travail, épargne à la mère des souffrances inutiles, évite souvent des

interventions intempestives, diminue la mortalité infantile et, enfin, augmente les chances de suites de couches physiologiques.

Honoré NADEAU.

Bret RATNER. **An evaluation of benadryl, pyribenzamine, and other so-called antihistaminic drugs in the treatment of allergy.** (Efficacité dans le traitement de l'allergie du benadryl, de la pyribenzamine et des soi-disant antihistaminiques.) *J. Pediat.*, 30 : 583, (mai) 1947.

L'expérimentation biologique, après avoir démontré que l'anaphylaxie et l'allergie sont causées par l'histamine libérée dans l'organisme, provoqua la fabrication d'une nouvelle série de médicaments appelés antihistaminiques. Parmi les principaux, figurent le benadryl et la pyribenzamine, produits synthétiques à formule chimique complexe dérivant du benzène. Des études pharmacologiques firent croire que ces médicaments empêchent la production du choc histaminique ou anaphylactique, mais cette hypothèse n'a pas été prouvée ni par les études pharmacologiques, ni par l'expérimentation chimique, pas plus qu'on n'a démontré que ces médicaments pouvaient empêcher les syndromes allergiques ou prévenir les réactions antigène-anticorps. Il n'est pas définitivement démontré que l'histamine est la cause véritable de la production des réactions allergiques ou anaphylactiques. Le benadryl fait disparaître les troubles constatés, mais cela ne prouve pas que les troubles sont causés par l'histamine.

En étudiant l'action de ces antihistaminiques, on se rend compte qu'ils ne rendent pas l'histamine inactive par union ou neutralisation chimique et on devrait plutôt dire que leur action s'oppose à celle de l'histamine ou à celle de la réaction antigène-anticorps.

Le benadryl et la pyribenzamine agissent bien comme antispasmodiques et comme médicaments symptomatiques, mais ils ne guérissent pas la maladie. Ils doivent être utilisés avec prudence, parce qu'ils peuvent produire certains malaises à point de départ cérébral.

Le benadryl et la pyribenzamine n'ont pas résolu de façon définitive le problème de la cure radicale de l'anaphylaxie ou des réactions allergiques et le traitement de fond de ces différents états n'a pas encore été trouvé.

Émile GAUMOND.

---

## REVUE DES LIVRES

---

**Textbook of Endocrinology**, par Hans SELYE. Préface de Bernardo A. HOUSSAY. *Acta Endocrinologica*, Université de Montréal. 914 pages. Mai 1947.

Le professeur Hans Selye, directeur de l'Institut de médecine et de chirurgie expérimentales de l'Université de Montréal, endocrinologiste de réputation internationale et auteur de six volumes d'une *Encyclopédie d'Endocrinologie* et d'un grand nombre de communiqués scientifiques, publie, sous le titre de *Textbook of Endocrinology*, un manuel dont le but est de présenter une vue d'ensemble de toutes les données actuelles sur l'endocrinologie.

Une telle publication, réussie à un moment où l'hormonologie passe par une période d'évolution intense, qui donne lieu à une masse de conclusions expérimentales où se rencontrent les contradictions et les erreurs d'observations, constituait, de ce fait, une entreprise difficile et hasardeuse. L'auteur, cependant, qui a parcouru à peu près tout le champ de l'endocrinologie contemporaine, qui possède la bibliothèque la mieux outillée au monde sur le sujet, qui écrit et parle plusieurs langues, et qui, de plus, excelle dans toutes les disciplines qui sont à la base de la science des hormones, était amplement qualifié pour assumer une tâche semblable.

Écrit à l'intention du spécialiste autant qu'à celle de l'étudiant et de l'endocrinologiste professionnel, *Textbook of Endocrinology*, ordonne et synthétise les données acquises jusqu'à présent dans le vaste champ des glandes à sécrétion interne et de leurs hormones. C'est un manuel d'où les discussions et les dissertations contentieuses sont exclues pour ne laisser place qu'à des exposés didactiques présentés sous une forme qui en rend l'étude aisée et la consultation rapide.

Abondamment illustré de schémas et de photographies le texte garde, tout au long de ses mille pages, une allure vivante, d'assimilation agréable. Les coupes histologiques, tout comme les clichés cliniques, ont une haute valeur documentaire pour le clinicien et le pathologiste.

Les quelque quarante premières pages traitent d'endocrinologie générale sous les rubriques suivantes :

- Définition et but de l'endocrinologie ;
- Mécanisme d'action des hormones ;
- Procédés expérimentaux classiques en endocrinologie ;
- Histoire de l'endocrinologie ;
- Références.

La seconde section, la plus considérable, est intitulée *Endocrinologie spéciale* et est subdivisée en douze chapitres, dont le premier est réservé aux stéroïdes et traite de la chimie et de la pharmacologie de ces composés chimiques ainsi que de leurs interrelations et de leur rôle hormonal.

Les neuf chapitres suivants sont consacrés chacun à l'étude d'un organe endocrinien particulier dans l'ordre suivant : les surrénales, l'hypophyse, l'ovaire, le pancréas, les parathyroïdes, le corps pinéal, le testicule, le thymus, la thyroïde.

Chacune des glandes est étudiée sous les aspects suivants : Introduction historique — Morphologie normale — Chimie de la glande — Pharmacologie générale des hormones de la glande — Physiologie expérimentale de la glande — Métabolisme des hormones de la glande — Pathologie expérimentale de la glande — Maladies de la glande — Hypofonction — Hyperfonction — Tumeurs de la glande — Références.

Le onzième chapitre est consacré aux hormones sécrétées par des organes non-endocriniens et non-glandulaires : les hormones rénales, celles du tractus digestif, les hormones cardiaques, les substances dépressives des tissus, les hormones hépatiques, l'héparine, le « yakriton », les hormones des invertébrés, les hormones végétales, et les facteurs humoraux dans l'inflammation et la cicatrisation des plaies.

Le douzième chapitre traite de corrélations : hibernation et estivation — Puberté, ménarche, adolescence — Cycle sexuel — Pseudogrossesse — Grossesse — Lactation — Antihormones — Syndrome général d'adaptation et maladies de l'adaptation — Insuffisance pluri-glandulaire — Revue générale des corrélations hormonales.

Un tel schéma ne peut évidemment rendre compte de la valeur intrinsèque du traité. Il ne fait que signaler l'ampleur de la matière qu'il aborde. Il faudrait rappeler, de plus, la grande clarté et la présentation luxueuse, sur papier couché, de ce traité.

Une édition française prochaine de *Textbook of Endocrinology* serait désirable.

Fernand MARTEL.

**Précis de physiologie**, par L.-C. SOULA, professeur de physiologie à la Faculté de médecine de Toulouse, France. Masson & Cie, éditeurs, (mai) 1947. Prix : \$14.50.

Ces derniers jours ont apporté au Canada le *Précis de Physiologie* du professeur L.-C. Soula. Il n'était rien paru de semblable depuis plus de vingt-cinq ans en France et cet ouvrage résume et condense les acquisitions les plus récentes de cette science dans un volume de 1,100 pages.

Le professeur L.-C. Soula fait actuellement autorité en France dans le domaine de la physiologie et ses travaux sur la rate, en, particulier, lui ont valu une grande notoriété.

Écrit dans une langue parfaite, ce nouveau *Précis de Physiologie* est d'une clarté remarquable. Son plan même sort des sentiers battus, mais satisfait pleinement notre esprit cartésien. Qu'on en juge plutôt.

#### EXTRAIT DE L'INTRODUCTION

« Les trois unités de constitution, d'adaptation et d'intégration sont indissolubles dans les conditions de la vie, car les fonctions d'innervation, la régulation humorale et l'activité du chimisme n'ont pas de frontières. Il n'est pas de phénomène métabolique qui n'ait un retentissement sur la crase sanguine et sur le système nerveux, et réciproquement. Nerveuse, humorale et chimique, l'unité est triple et indivisible.

« Ces idées directrices ont déterminé l'ordre des matières, dans mon livre. L'étude du bilan nutritif, de la digestion qui l'alimente, de la circulation et de la respiration qui le conditionnent me conduisait à l'étude du milieu intérieur et de sa fixité ou homéostasie avant d'analyser le métabolisme intermédiaire énergétique et morphogénique pour terminer par l'étude des fonctions motrice et nerveuse.

« J'ai obéi à un souci de cohérence, en adoptant cette succession. Non sans ressentir un scrupule que je dois exprimer. Presque tous les traités, à l'heure actuelle, particulièrement les traités anglais, attaquent la physiologie par les fonctions du système nerveux. L'avantage pédagogique est évident. Il est plus facile à l'étudiant d'apprendre les fonctions du système nerveux, sans connaître les fonctions de nutrition, que le contraire. Commencer l'étude de la physiologie par les fonctions de nutrition oblige à exposer, pour chacune d'entre elles, un chapitre de l'innervation végétative. C'est à ce dernier parti que je me suis rangé. Je tiens d'ailleurs à spécifier que si la cohérence fut mon souci, elle ne fut nullement mon but. La logique sur le terrain des faits biologiques n'ajoute presque rien à leur compréhension. Elle demeure une nécessité de langage. L'ordre assigné par la raison ne peut conduire à une certitude supérieure à celle des faits, mais il reste que l'activité cérébrale — particulièrement chez les Français — impose comme une condition technique l'enchaînement logique de ces faits... »

Les excellentes relations que nous entretenons avec M. le professeur Soula nous permettent d'offrir des conditions avantageuses aux médecins ou aux étudiants en médecine qui désireraient se procurer cet ouvrage. Nous sommes à leur entière disposition pour de plus amples détails sur cette proposition.

**La Rage**, par R. REMLINGER et J. BAILLY. Un volume de 192 pages, édité à la *Librairie Maloine S.A.*, Paris 1947.

Ce petit volume est le résumé de 300 mémoires sur la rage depuis 40 ans ; les travaux commencés à l'Institut impérial de bactériologie de



Constantinople, ont été poursuivis à l'Institut Pasteur, de Tanger. Après un premier chapitre sur les méfaits de la maladie chez l'homme et les animaux, les auteurs rapportent des expériences dans la série animale et des études sur le virus rabique, sa localisation dans les organes, ses différents modes d'innoculation, sa nature et ses propriétés, puis quelques facteurs de conservation et d'atténuation de sa virulence. Les derniers chapitres sont consacrés à l'immunité, à l'hérédité, aux accidents du traitement et la vaccination des animaux domestiques.

**Local anæsthesia**, par R. MacINTOSH et William W. MUSHIN, Illinois, U.S.A., Charles C. Thomas, éditeur, 56 p., 19 cm.

Les auteurs présentent un exposé extrêmement précis et pratique, avec illustrations schématiques, des divers moyens de pratiquer l'anesthésie régionale sur le plexus brachial.

**Psychosomatic medicine**, par Edward WEISS, et O. Spurgeon ENGLISH. Philadelphie et Londres, Saunders Co., 1943. xxiii, + 687 p., fig., 24 cm.

Les Américains ont, depuis quelques années, développé considérablement cette spécialité, vieille comme le monde, de la médecine psychosomatique ; le xxe siècle avec ses psychoses montre bien l'importance de cette symbiose corps et âme et les auteurs montrent de façon précise, dans chacun des grands systèmes cardio-vasculaire, gastro-intestinal, endocrinien, génito-urinaire, sexuel, respiratoire, nerveux, etc., l'influence particulière du psychisme sur le soma. De plus, il se dégage de la lecture de ce volume extrêmement bien fait une idée d'ensemble qui nous imprègne de la préoccupation que l'on doit avoir en médecine de la personne humaine chez le malade.

Nous aimerions voir ce livre entre les mains de tous les médecins.

**Thérapeutique par la pénicilline**, publié par le ministère de la Santé publique. Paris, Masson & Cie, 1947. 894 p., 25½ cm.

Nous venons de recevoir de l'Embassade de France à Ottawa cette nombreuse et complète compilation sur la pénicilline dans les infections suivantes : septicémies, endocardites, méningites, pleuro-pneumopathies ostéomyélites, arthrites, etc., en plus d'applications et de considérations générales en médecine interne, pédiatrie, chirurgie, obstétrique, syphiligraphie, dermatologie, neurologie, stomatologie, oto-rhino-laryngologie et cancérologie. Les plus grands auteurs français, tant de la clinique que des laboratoires, ont signé ces documents.



**Homéopathie**, par Joseph TÉTAU. Un volume de 200 pages, 2<sup>e</sup> éd.,  
*Librairie Maloine*, Paris, 1947.

On entend souvent parler d'homéopathie et on croit généralement que Hahnemann n'en fait qu'une « thérapeutique traitant le mal par son semblable ». C'est à la fois une méthode thérapeutique et une attitude doctrinale en présence des problèmes de la maladie, ayant à sa disposition les moyens de l'expérience, de l'observation et d'un ensemble de postulats nés de la plus ancienne tradition médicale, comme les principes d'unité et d'individuation.

L'auteur présente, dans la collection *Les petits précis* non seulement la définition de l'homéopathie mais aussi des considérations sur le terrain, la constitution, le tempérament et les médicaments.

**Le Médecin à la recherche d'une doctrine**, par Dr L.-A. ROUSSEAU  
et Jean TÉTAU. Un volume de 190 pages, édité à la *Librairie  
Maloine, S.A.*, Paris 1947.

C'est une apologie de l'homéopathie. Les auteurs croient trouver dans les principes du terrain et de l'individuation la solution aux problèmes de la médecine moderne qui est, paraît-il, dans une impasse.

**L'Électro-choc**, par Marcel LAPIPE et Jacques RONDEPIERRE.  
Un volume de 374 pages. 2<sup>e</sup> édition, éditée chez *Maloine S.A.*,  
Paris 1947.

Les auteurs apportent ici leur contribution à l'étude physique, physiologique et clinique de l'électro-choc, basée sur leurs recherches expérimentales. On y trouve toutes les techniques comparées, puis l'action, les réactions, les indications et le mode d'action de l'électro-choc.

**La vie de Pasteur**, par René VALLERY-RADOT, 34<sup>e</sup> éd. Paris,  
*Ernest Flammarion*, 1939. 561 p., 21 cm.

L'auteur présente une biographie de Louis Pasteur, dans son ordre chronologique mais, aux différentes phases de cette vie admirable il souligne les caractères saillants du grand homme.

Depuis la dissymétrie moléculaire jusqu'à l'inoculation antirabique chez l'homme en passant par les générations dites spontanées, la maladie des vers à soie, la maladie charbonneuse et le choléra des poules, l'on suit l'évolution scientifique, étape par étape, en même temps que l'on voit revivre les difficultés que Pasteur a rencontrées autour de lui, soit à

l'Académie des sciences, soit à la Faculté de médecine. Le dernier chapitre, consacré à l'influence de ses travaux, montre leur portée sur la diphtérie, la sérothérapie, l'Hôpital Pasteur et l'Institut Pasteur.

L'œuvre admirable montre son génie et la vie dans son intimité fait connaître la bonté de son cœur.

**Énergamétrie**, par Gabriel BIDOU. Un volume de 103 pages, édité à la *Librairie Maloine S.A.*, Paris, MCMXLVII.

Gabriel Bidou parle ici de la détermination scientifique du travail humain, donne une cause exacte pour évaluer les différentes fonctions motrices, normales ou déficientes. Quelques considérations sur le point de vue mécanique du travail humain précèdent l'étude du problème de la détermination du taux de l'incapacité permanente partielle en matière d'accidents du travail ; suivent trois chapitres sur la récupération fonctionnelle, l'éducation physique, l'orientation et la récupération professionnelle.

**Recherches sur la sclérose en plaques**, par M. LAIGNEL-LAVASTINE et N. T. KORESSIOS. Un volume de 514 pages, édité à la *Librairie Maloine*, Paris, 1947.

Les auteurs décrivent les résultats de leurs recherches sémiologiques dans la zone réflexogène du signe de Babinski. Les recherches sérologiques portent sur l'hémolyso-réaction et les troubles du métabolisme des lipoides phosphorés ; les recherches cliniques, sur les troubles des émonctoires sanguins et les formes ménauposiques de la sclérose en plaques.

La deuxième partie du volume présente l'historique des recherches expérimentales, les statistiques, la critique de la sérothérapie et, enfin, le mécanisme de l'action du sérum hémolytique. En voici les *conclusions générales* :

a) *Thérapeutiques* :

Il est facile de se rendre compte que seuls les cas évolutifs, les cas récents, les cas peu avancés, bénéficient réellement de la thérapeutique hémolytique de la sclérose en plaques. Les cas les plus nombreux de guérisons fonctionnelles, avec disparition des signes physiques traduisant l'atteinte organique, se recrutent parmi ceux que nous avons pu soigner dès le début de leur affection. Les cas plus avancés de sclérose en plaques (et ce sont les plus nombreux que le médecin est appelé à soigner) bénéficient également de la thérapeutique et les améliorations que nous obtenons sont parfois très appréciables. Chez la plupart de ces malades, la maladie paraît cesser d'évoluer.

Les cas très anciens (paraplégies complètes, troubles cérébelleux très marqués) ne sont pas améliorés.

Les guérisons fonctionnelles, la disparition des signes physiques, semblent être liés au stade évolutif de la maladie.

Pouvons-nous parler de guérison organique chez des malades guéris fonctionnellement et chez qui nous avons constaté la disparition des signes physiques traduisant leur atteinte organique? Le mot de guérison nous paraît, pour l'instant, trop affirmatif; une expérimentation plus longue et le recul des années nous permettront peut-être de le dire.

Nous avons consacré un chapitre important à l'énoncé des critiques de notre méthode et à leur réfutation.

#### b) *Pathogéniques :*

On peut dire que nos connaissances sont encore assez confuses sur l'origine de la sclérose en plaques. A côté des formes classiques évoluant chez l'individu jeune, à allure de maladie infectieuse, il existe certainement d'autres formes de sclérose en plaques d'origine familiale, traumatique, endocrinienne ou toxique, qui évoluent à la façon d'une maladie de la nutrition de la moelle.

#### c) *Cliniques :*

Nos recherches cliniques ont mis en évidence l'existence d'une de ces dernières formes évoluant chez la femme et liée à la ménopause artificielle ou spontanée. Nous avons appelé ces formes endocriniennes, les formes ménopausiques de la sclérose en plaques. Nous avons également décrit certaines formes cliniques différenciables par leurs signes et pour leur évolution.

#### d) *Séméiologiques :*

Un signe important, la zone réflexogène du signe de Babinski, nous permet de fixer le degré évolutif de la sclérose en plaques.

#### e) *Sérologiques :*

L'hémolyso-réaction nous permet de différencier certains processus de désintégration du névraxe des hémorragies cérébrales ou des tumeurs du névraxe.

La présence de lipoides phosphorés en excès dans le sérum sanguin est utile à rechercher. Elle pourrait nous éclairer sur les aspects pathogéniques de la maladie.

Toutes nos recherches ont convergé vers un même but : tâcher d'éclaircir le « problème » de la sclérose en plaques. S'il leur manque les preuves expérimentales essentielles qui pourraient, d'observations dispersées, édifier un tout consistant, il ne faut pas désespérer qu'un jour de nouveaux progrès dans la biologie et de nouvelles recherches aient comblé ces lacunes.

Pierre JOBIN.

**Méthodes et statistiques en médecine et en biologie**, par E.

MORICE, professeur à l'Institut de statistique de l'Université de Paris, avec la collaboration de Mlle M. TISSERAND, ancien chef de clinique à la Faculté, chargée de recherches au C.N.R.S., et J. REBOUL, professeur agrégé à la Faculté de médecine de Lyon. Préface du professeur A. BAUDOUIN. Un volume de 182 pages, avec 53 figures, nombreux tableaux et graphiques. *Masson et Cie*, éditeurs, Paris, 1947.

Pour choisir entre deux traitements qui, au premier abord, donnent l'impression de s'équivaloir : que ce soit deux médications, ou deux techniques opératoires, ou encore la mise en balance de la chirurgie avec la radiothérapie dans telle ou telle affection, il n'y a pas d'autres moyens que d'étudier deux séries de malades traités de l'une et l'autre manière. C'est là qu'intervient la statistique, et tout le monde en fait sans le savoir.

Cependant, quand il y regarde de près, quel médecin ne s'est pas pris à regretter de n'avoir pas réfléchi plus profondément à ces questions de statistiques ? Certes, il se rend compte intuitivement, par « simple bon sens », qu'il ne faut comparer que ce qui est comparable, autrement dit avoir des séries « homogènes » ; que, sous cette condition, la statistique aura d'autant plus de valeur que le nombre de faits rassemblés sera plus grand. Mais s'il apprend que des spécialistes ont médité sur ces problèmes, qu'ils ont proposé les règles d'une observation correcte, donné des formules simples pour estimer la marge des erreurs, il aura le désir bien naturel de prendre connaissance de tout cet effort, s'il est mis à sa portée.

Voilà le livre qui réalise ce dessein. Il est dû à un statisticien éminent et l'on y trouvera présentées ces notions fondamentales d'écart type, de dispersion, de corrélation, qui peuvent sembler abstraites et rébarbatives, mais qui s'éclairent à la lumière de nombreux exemples montrant ce que l'on peut demander à la statistique et quelles sont les limites de son emploi.

Bien qu'il soit l'œuvre d'un mathématicien, le livre de M. Morice ne fait qu'un appel fort discret au langage algébrique.

L'ouvrage se termine d'ailleurs par quelques pages d'initiation mathématique dues au docteur Reboul, qui aideront le lecteur dans la compréhension de certains chapitres.

**DIVISIONS DE L'OUVRAGE :** Avant-propos, par M. Tisserand. — Classement des observations. Représentation graphique des observations statistiques. Caractéristiques d'une série statistique. Principaux types de distribution. Problème du jugement sur échantillon. Séries statistiques à deux variables. Séries chronologiques. L'observation statistique. Tables numériques et abaques. Notions de mathématiques à l'usage des biologistes.

---

## CHRONIQUE, VARIÉTÉS ET NOUVELLES

---

### Vous êtes invités au Salon des beaux-arts

---

Pour la première fois, cette année, un Salon des beaux-arts sera monté, à l'occasion du prochain Congrès de l'Association des Médecins de Langue française du Canada. Cet événement, d'un intérêt particulier pour les médecins canadiens-français, aura lieu les 6, 7, 8 et 9 septembre 1948, au Château Laurier, à Ottawa, sous les hospices de la maison Frank W. Horner, Limited, de Montréal.

Les membres du comité sont : le docteur Albert Jutras, président, les docteurs A.-L. Richard, Paul Dumas et Georges Manseau et monsieur D. B. Mahoney, secrétaire.

L'exposition comprendra trois sections où des accessits seront attribués.

1. *Peinture et arts graphiques* — comprenant la peinture à l'huile, à la tempera, les aquarelles, dessins au fusain, pastels, eaux-fortes, etc.
2. *Photographie* — limitée aux photographies en blanc et noir.
3. *Sculpture et arts mineurs* — comprenant la sculpture proprement dite, la céramique, le cuir et les métaux repoussés, la tapisserie et le tissage, la reliure, etc.

Il est temps de préparer les pièces que vous avez l'intention d'exposer en septembre prochain. Les formules d'inscription sont actuellement sous presse ; elles vous seront incessamment expédiées par la poste. Ne manquez pas de remplir la vôtre et de nous la retourner le plus tôt possible.

Nous communiquerons avec vous très prochainement au sujet du transport de vos œuvres. D'ici là, nous comptons bien que beaucoup d'entre vous nous auront déjà retourné leur formule d'inscription.

---

### Bourses d'étude

---

M. Geoffrey H. Wood, président et gérant général de la G. H. Wood & Company, de Toronto, une des plus importantes compagnies de produits sanitaires, a mis à la disposition de neuf universités par tout le Canada des bourses d'étude représentant un montant global de \$4,500.

Les universités qui participeront au programme initial organisé par M. Wood sont : l'Université de Toronto, l'Université McGill, l'Université de Montréal, l'Université du Nouveau-Brunswick, l'Université Dalhousie, l'Université de la Saskatchewan, l'Université du Manitoba, l'Université de l'Alberta et l'Université de la Colombie canadienne. On comprend que d'autres universités canadiennes seront invitées à participer aux projets que le président étudie présentement en prévision de l'avenir.

Cette décision d'accorder des bourses d'étude durant l'année universitaire 1948-49 aux institutions mentionnées plus haut est une preuve tangible d'appréciation des nombreux témoignages d'estime et de félicitations qui ont afflué au bureau de M. Wood à l'occasion de la célébration récente du 21<sup>e</sup> anniversaire de la fondation de la compagnie cette année.

Bien que M. Wood ait manifesté son désir de voir décerner les bourses aux étudiants des facultés de médecine ayant conservé les meilleurs résultats aux examens de fin d'année, il a laissé à l'entière discrétion des autorités universitaires le choix final des récipiendaires de ces bourses. La plupart de ces bourses d'étude seront offertes aux étudiants qualifiés, sur convocation des autorités de ces universités au cours du présent mois.

---

### Lauréats du prix Casgrain & Charbonneau

---

Pour stimuler la recherche à la Faculté de médecine, la Maison Casgrain & Charbonneau offre chaque année un prix de \$500., qui est mis au concours.

Cette année, le jury a primé deux travaux pour chacun desquels il a attribué \$250.

L'un de ces travaux, intitulé *Lysine et hexabomosérine* a été effectué par les docteurs Rosaire Gingras, Roger Gaudry et Édouard Pagé, du Département de biochimie. Il comporte la synthèse de l'hexahomosérine et des essais sur l'activité biologique de cette substance, plus particulièrement sur ses propriétés anémiantes.

L'autre travail, du docteur André Desmarais, de l'Institut d'hygiène et de biologie humaine, est une *Contribution à l'étude du « shock »*. Il s'agit de recherches très extensives sur le rôle du foie dans la résistance au choc consécutif aux brûlures.

Le jury était constitué des docteurs Louis Berger, président, Roméo Blanchet, Henri Marcoux, André Gasnier et Geo.-A. Bergeron.

Le *Laval Médical* offre ses félicitations les plus chaleureuses à ces lauréats.

**Médailles et prix décernés aux étudiants en médecine**  
(juin 1948)

### Médaille Fiset

1. Médaille d'argent . . . . . M. André MOLGAT.

*Médailles du gouvernement de la République française*

1. Médaille d'argent..... M. François CLOUTIER (5<sup>e</sup>) ;  
2. Médaille de bronze..... M. J.-Luc BEAUDOIN (2<sup>e</sup>).

### Prix Morrin

- |                    |                         |                         |
|--------------------|-------------------------|-------------------------|
| Première année...  | 1 <sup>er</sup> prix... | M. Gérard LANDRY ;      |
|                    | 2 <sup>e</sup> prix...  | M. Gérard LAROCHE.      |
| Deuxième année...  | 1 <sup>er</sup> prix... | M. Claude BÉLANGER ;    |
|                    | 2 <sup>e</sup> prix...  | M. Jean-Marie LOISELLE. |
| Troisième année... | 1 <sup>er</sup> prix... | M. Robert GARNEAU ;     |
|                    | 2 <sup>e</sup> prix...  | M. Henri-Alex. DURAND.  |
| Quatrième année... | 1 <sup>er</sup> prix... | M. Berchmans RIOUX ;    |
|                    | 2 <sup>e</sup> prix...  | M. Jacques PETTIGREW.   |

### Prix Lemieux

- Première année . . . . M. Gérard LAROUCHE.

### Prix Vézina

- Quatrième année... 1<sup>er</sup> prix... M. Aubin CHARBONNEAU ;  
2<sup>e</sup> prix... M. Serge DONATI.

## Prix Ciba

- Quatrième année... 1<sup>er</sup> prix... M. Aubin CHARBONNEAU ;  
2<sup>e</sup> prix... M. Roger DIONNE.

### Prix Nadeau

- Première année . . . 1<sup>er</sup> prix . . . M. Gérard LAROUCHE ;  
2<sup>e</sup> prix . . . M. Denis DOYON.

Deuxième année ... M. Maurice HÉON.  
Quatrième année... 1<sup>er</sup> prix... M. Sylvio LABOSSIÈRE ;  
2<sup>e</sup> prix... M. Jean-Maurice BERGERON } *ex æquo.*  
M. Roland PICHETTE

*Prix Jobin*

Première année.... M. Léo-Paul PICHETTE.

*Prix Laënnec*

Quatrième année... M. Aubin CHARBONNEAU.

*Prix de l'internat*

Quatrième année... M. Clément JEAN.

---